



# ***INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES***

*Carmen M. Cabrera*  
***Sección Inmunología***



# INMUNODEFICIENCIAS

## ADQUIRIDAS (secundarias)

1. A infecciones.
2. A deficiencias nutricionales.
3. A otras enfermedades genéticas.
4. A Fármacos.
5. A Enfermedades hematológicas.
6. A Cirugía y Traumas en general.
7. A Estados psicológicos/emocionales.

## CONGÉNITAS (primarias)

### (IUIS )

1. Inmunodeficiencias combinadas.
2. Síndromes con inmunodeficiencia.
3. Deficiencia de anticuerpos.
4. Enfermedades con inmunodesregulación.
5. Defectos congénitos del número y/o función de los fagocitos.
6. Defectos de la inmunidad innata.
7. Desórdenes auto-inflamatorios.
8. Deficiencias del complemento.



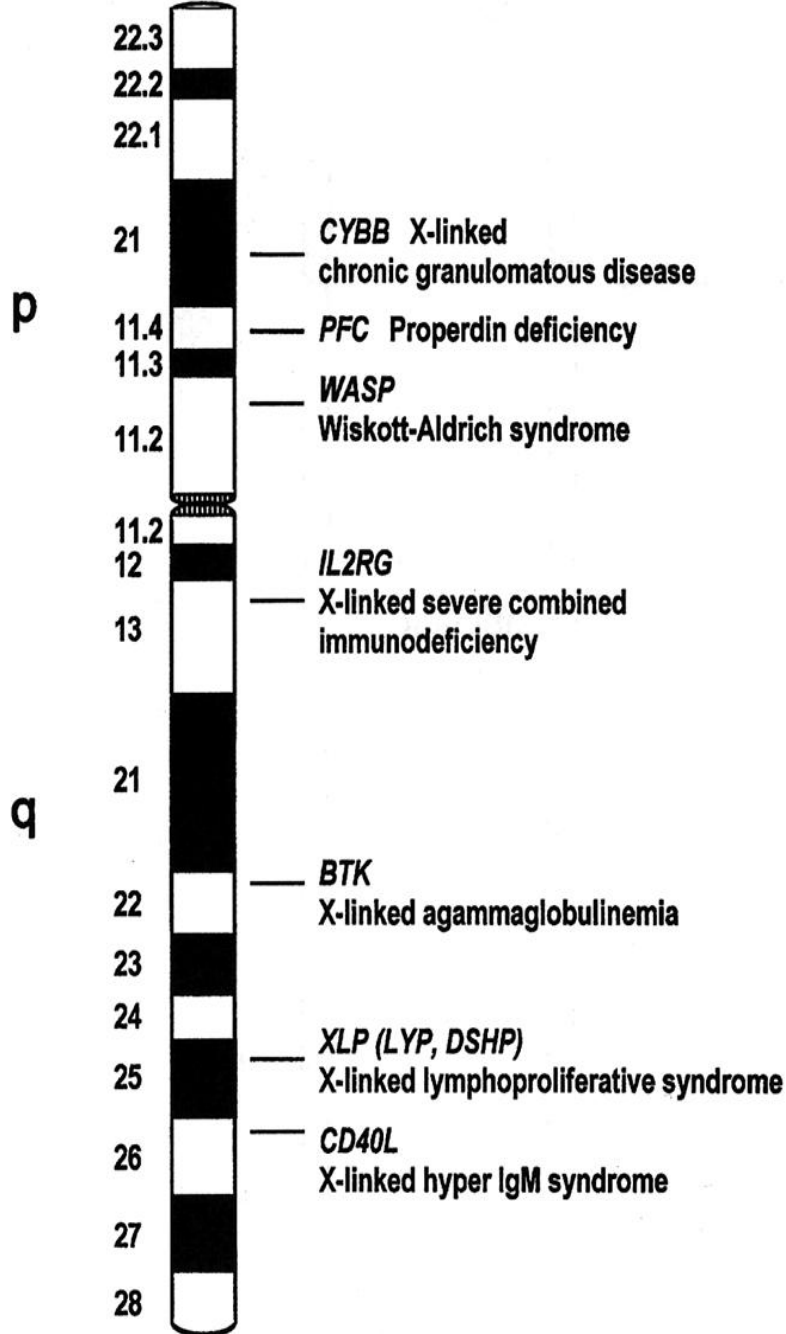
## Síntomas sugestivos de inmunodeficiencia 1ª

Síntomas constantes	Síntomas frecuentes	Síntomas ocasionales
<p>Infecciones crónicas recurrentes</p> <p>Gérmenes no habituales</p> <p>Poca respuesta terapéutica</p> <p>Persistencia de una misma localización</p>	<p>Retraso en el crecimiento</p> <p>Infecciones por gérmenes oportunistas</p> <p>Diarrea y/o mal-absorción</p> <p>Dermatosis</p> <p>Abcesos</p> <p>Enfermedades alérgicas y autoinmunes</p>	<p>Fiebre mantenida</p> <p>Caída retardada del cordón umbilical</p> <p>Artritis/artralgias</p> <p>Periodontitis/estomatitis</p> <p>Adenopatías/ Hepato-esplenomegalia</p> <p>Neoplasias de origen linfático</p>



Signos y síntomas clínicos	<b>Déficits HUMORALES</b> Déficits cel. fagocíticas	Inmunodeficiencias combinadas (T y B)
<b>Inicio de la clínica</b>	A partir de 5-6 meses	Desde el nacimiento
<b>Aumento de patología sinopulmonar</b>	+++	+++
<b>Aumento de infecciones por gérmenes capsulados</b>	+++	++
<b>Aumento de infecciones por microorganismos oportunistas</b>	+/-	+++
<b>Amígdalas y ganglios</b>	Disminuidos o ausentes Aumentados en los defectos de cel. fagocíticas	Ausentes
<b>Hígado y bazo</b>	Normal Hepatomegalia en los defectos de cel. fagocíticas	Normal





### ■ ID ligadas a X:

- Enfermedad granulomatosa crónica (Xp21.1) (1987)

### ■ **Deficiencia de properdina (complemento) (1992)**

- Wiskott-Aldrich (Xp11.23) (1994)

- SCID, IL2RG (Xq13.1) (1993)

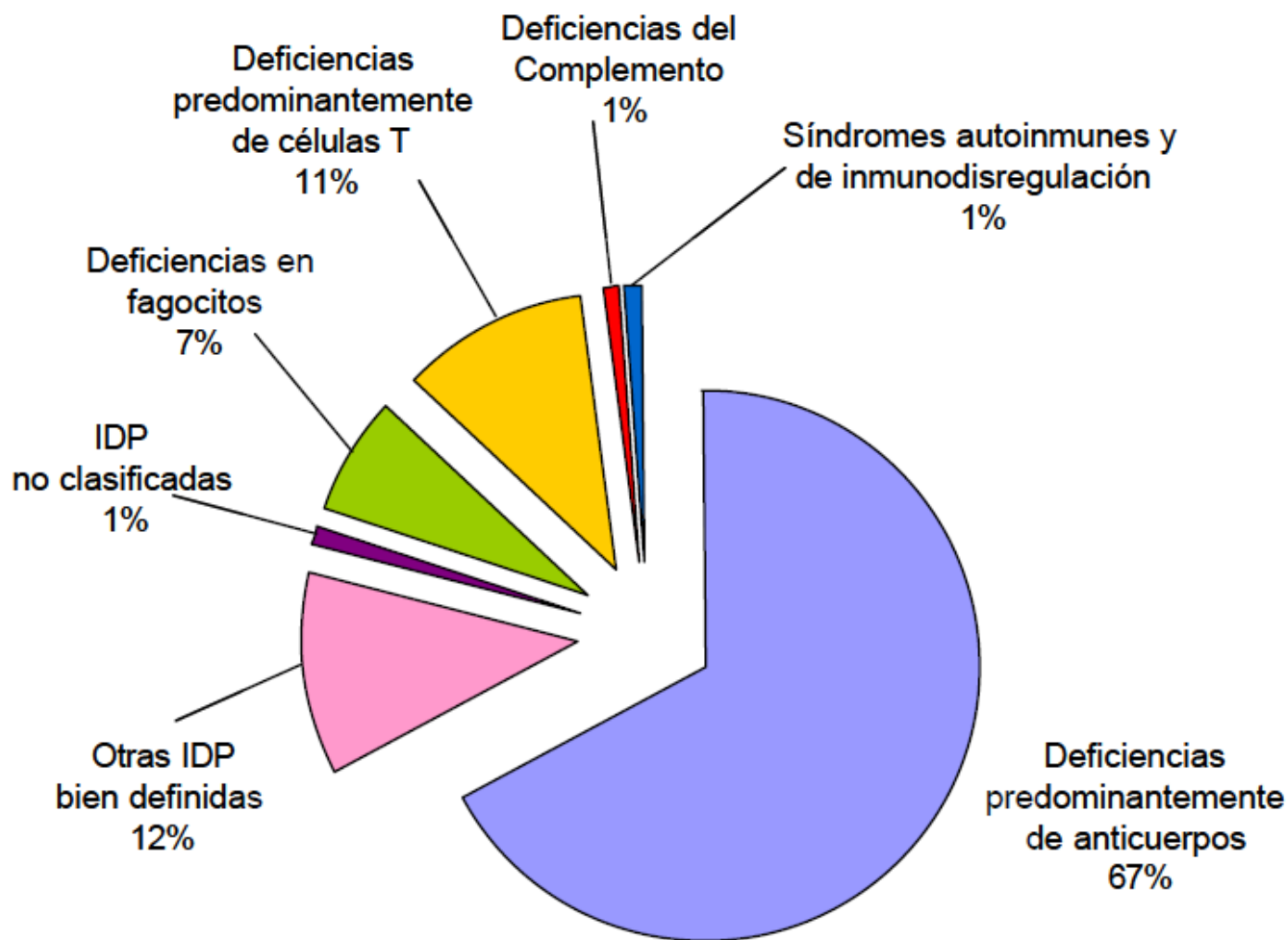
### ■ **Agammaglobulinemia (Xq22) (1993)**

- Síndrome linfoproliferativo (Xq24-26) (1998)

### ■ **Síndrome de hiper-IgM (Xq26) (1993)**

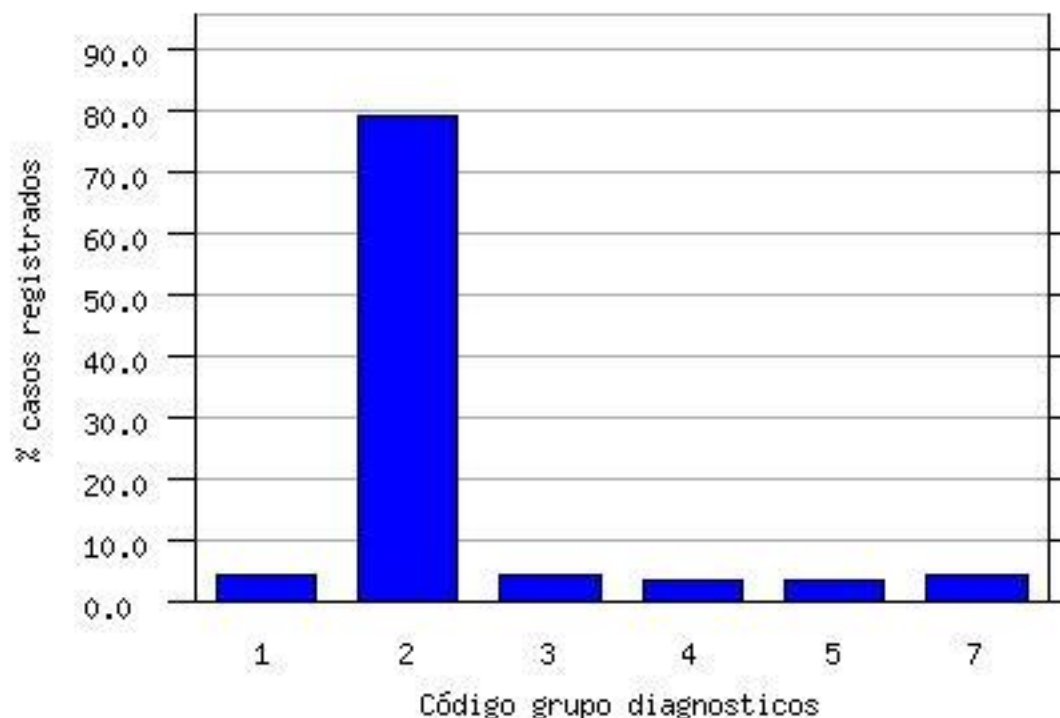


## Distribución de las principales categorías de IDP según el registro de la Sociedad Europea de IDP (ESID) [www.esid.org](http://www.esid.org)





## PORCENTAJE DE CASOS REGISTRADOS POR GRUPOS



1: Inmunodeficiencias combinadas.

**2: Deficiencias de anticuerpos.**

3: Otros síndromes de inmunodeficiencias.

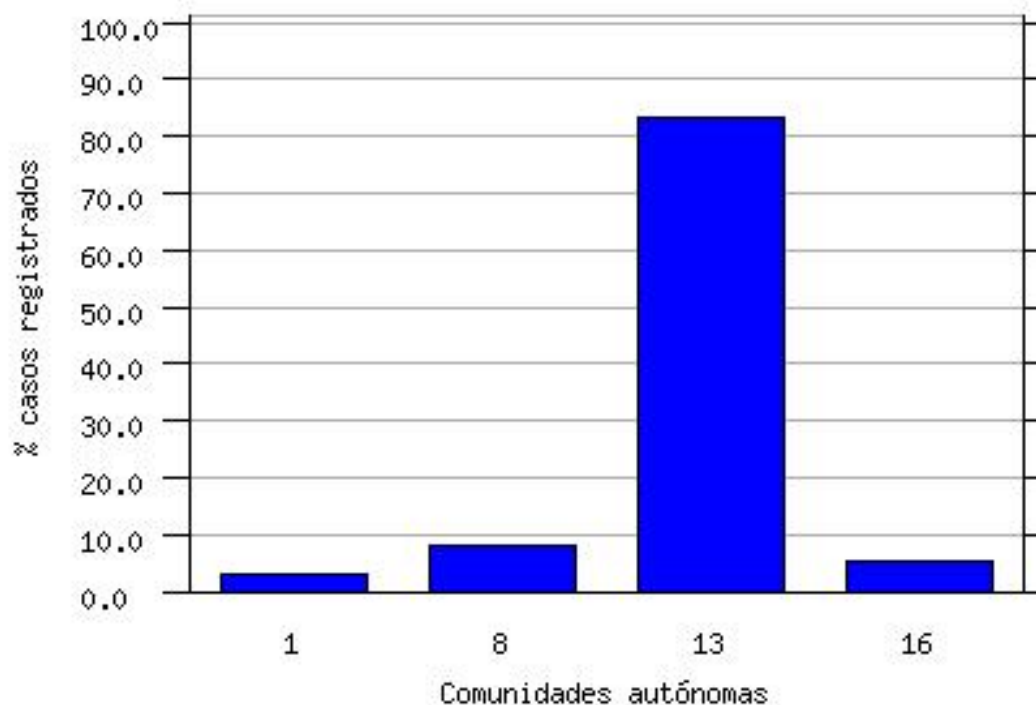
**4: Deficiencias de factores del complemento.**

5: Defectos del número y/o función de fagocitos.

7: Inmunodeficiencias asociadas a trastornos linfoproliferativos.



## PORCENTAJE DE CASOS DIAGNOSTICADOS POR COMUNIDADES AUTÓNOMAS



1: Andalucía

8: Cataluña

13: Madrid

16: Islas Baleares



## Grupo 3: Deficiencias de anticuerpos

- + Deficiencia de BTK (agammaglobulinemia de Bruton) y formas autosómicas recesivas.
- + Hipogamma-globulinemia transitoria de la infancia.
- + Déficit selectivo de IgA.
- + Déficit de subclases de IgG.
- + Inmunodeficiencia común variable (IDCV).
- + Déficit de anticuerpos específicos (SAD).
- + Deficiencia de CD40L (incluida también en el grupo I) y de genes relacionados.

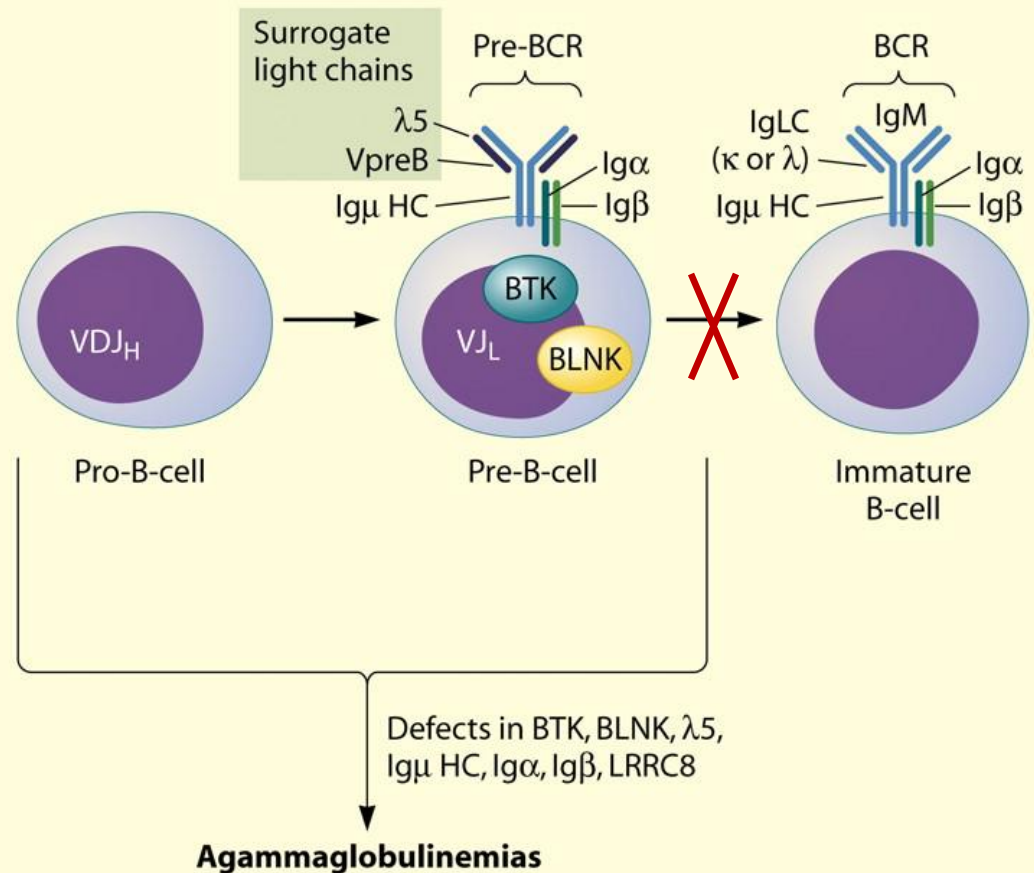
## Grupo 8: Déficits de factores del complemento



## a) Deficiencia de BTK (XL) y formas autosómicas recesivas (AR)

XLA, representa el 85% de los casos, y el 15% restante las formas autosómicas recesivas)

### A Antigen-independent





## Déficit de BTK (OMIM: 300300)

- Ha sido la primera **IDP descrita en 1952**, y es una de las mejores estudiadas (1993).
- Se estima una incidencia de **1:200.000 niños**.
- El gen BTK de 19 exones (37 Kb) codifica una tirosin-quinasa citoplasmática de 659 Aa (familia Tec-quinasas).
- Las mutaciones encontradas son muy variables, se han descrito **>400 diferentes** (<http://bioinf.uta.fi/BTBbase>).
- Para hacer el screening de las mutaciones puntuales se emplea la técnica de **SSCP**, con la que se consiguen identificar hasta un 80-90%.
- La mayoría de las mutaciones producen alelos nulos, pudiéndose estudiar la **expresión de Btk intracelular por citometría de flujo en la población monocitos** (Btk no se expresa en LT, ni en células plasmáticas).
- Los varones afectados no tienen expresión de Btk, pero las ♀ portadoras tienen una **expresión biclonal**.



- Las ♀ **portadoras inactivan preferentemente el crom. X** con la mutación siendo asintomáticas.

## Sintomatología clínica:

- Los síntomas aparecen pocos meses después del nacimiento con: **infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores e inferiores** (otitis, sinusitis, bronquitis, y neumonías). En los casos más graves pueden conducir a **formación de bronquiectasias, y fracaso pulmonar.**
- Las infecciones más frecuentes son producidas por bacterias con cápsulas polisacáridicas: ***S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, y *Pseudomonas*.** Trastornos intestinales por **Giardia lamblia**, y son muy susceptibles de infección por enterovirus (Echovirus, Coxsackievirus, polio, *hepatitis A*). Neumonías por ***Mycoplasma sp.***
- Los **LB en SP < 2%; no hay células pre-B en M.O**; los niveles de **IgG < 200 mg/dl, IgA < 20 mg/dl**, y niveles indetectables del resto.
- Existe una gran **heterogeneidad clínica** aunque la mayoría de los casos se diagnostican en los **5 primeros años de vida.**







## Datos clínicos y analíticos de los varones afectados en la familia

Paciente	Edad de diagnóstico	IgG mg/dL	IgA mg/dL	IgM mg/dL	IgE	Clínica infecciosa
2 (III)	10 años	110	ND	ND	ND	+++
10 (III)	11 años	590	ND	15	720	++
13 (III)	3 años	418	ND	15	ND	+
1 (IV)	10 meses	41	7	12	ND	ND

ND, no detectable

Inmunoglobulinas, suero	
-- IgG	650-1500 mg/dL
-- IgA	76-390 mg/dL
-- IgM	40-345 mg/dL
-- IgE	0-380 IU/ml



- ✚ Hipogamma-globulinemia transitoria de la infancia.

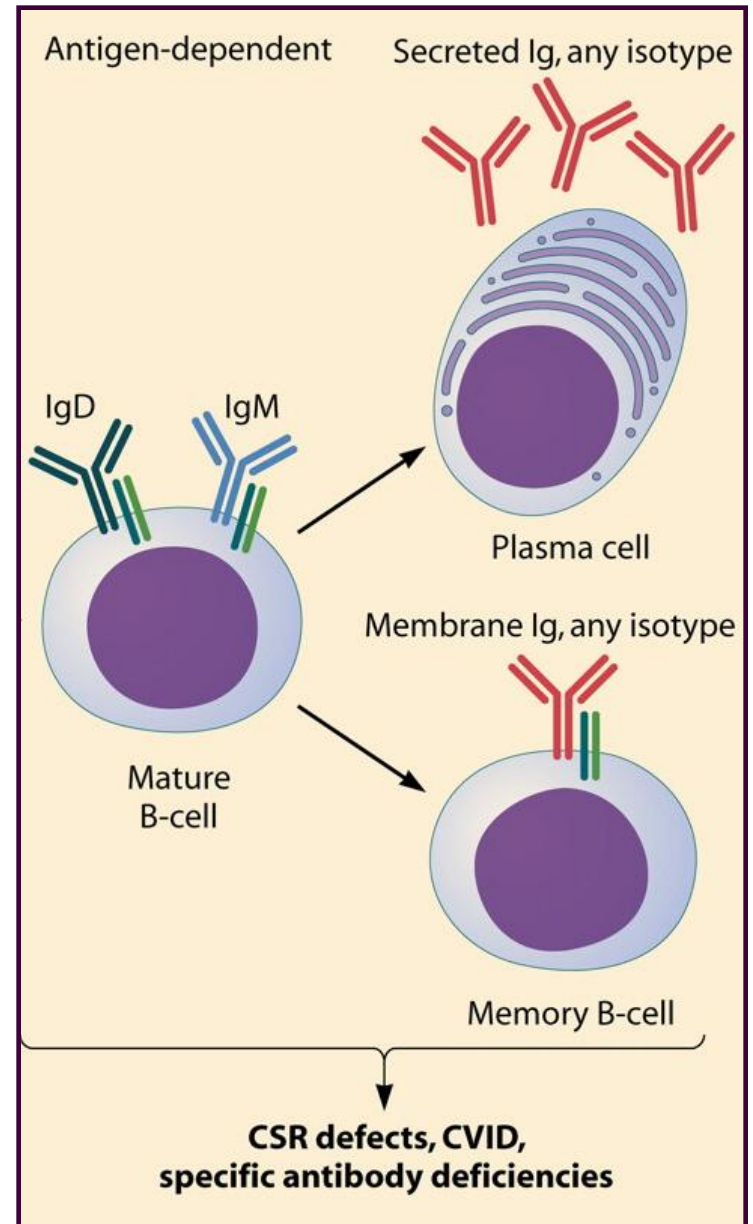
- ✚ Déficit selectivo de IgA.

- ✚ Déficit de subclases de IgG.

- ✚ Inmunodeficiencia común variable (IDCV).

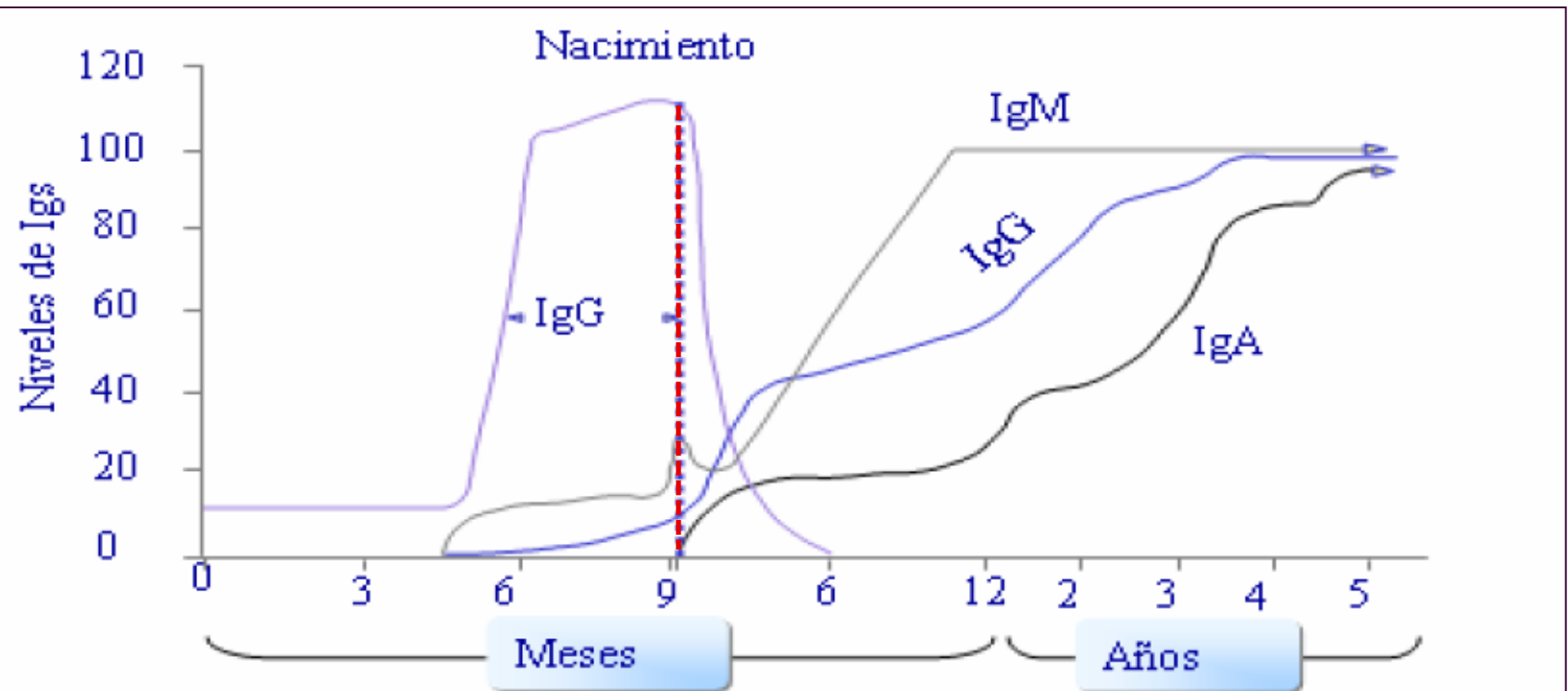
- ✚ Déficit de anticuerpos específicos (SAD).

- ✚ Déficit de CD40L.






## Hipogamma-globulinemia transitoria de la infancia.



Niveles séricos de Igs, en % del adulto, durante el desarrollo fetal y primeros años de vida.



- 
- Suele aparecer a los 6 meses de edad al desaparecer la IgG materna, y **existir un retraso en la formación de IgG e IgA**
  - Los niveles de **Igs totales 200-400 mg/dl**. La mayoría de las ocasiones es asintomática.
  - Es más frecuente **en niños prematuros**, por tener niveles menores de IgG materna. Y en familias con otras **IDP de anticuerpos (DIgA, IDCv)**.
  - Excepcionalmente pueden requerir IGIV, la mayoría de **los niños se curan espontáneamente a los 2 años de edad.**



## Déficit selectivo de IgA

- Incidencia de **1/600-700**, con un **65% de casos asintomáticos**.
- Se diagnostica en niños a **partir de los 2 años con niveles de IgA <15 mg/dl** (diagnóstico diferencial con la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia).
- **Gran variabilidad clínica tanto en la forma de presentación como en la severidad:**
  - ❑ **Infecciones sinopulmonares recurrentes:** sinusitis, otitis, bronquitis, neumonías (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*).
  - ❑ **Gastrointestinales:** diarreas recurrentes, síndrome de malabsorción por *Giardia lamblia*.
  - ❑ **Autoinmunidad:** artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, anemia perniciosa, hepatitis crónicas autoinmunes.
  - ❑ **Alergia:** conjuntivitis, rinitis, asma bronquial, urticaria, alergia alimentaria (**niveles aumentados de IgE en el 20%**).

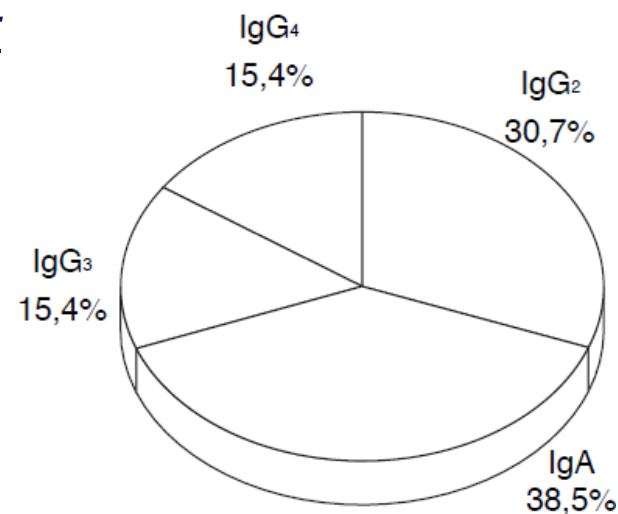


- **Tumores:** adenocarcinoma de estómago, linfoma de células B.
- Un **20% de los pacientes** presenta **déficit selectivo de subclases de IgG<sub>2</sub> y IgG<sub>4</sub>.**
- Alrededor del **40% de los casos de DIgA desarrollan anticuerpos anti-IgA (isotipo IgG e IgE).** Por ello presentan alto riesgo las infusiones con gamma-globulina, así como las transfusiones con hemoderivados por la posibilidad de producir **reacciones anafilácticas severas.**
- Tratamiento profiláctico en aquellos pacientes con afección sinopulmonar; tratamiento de los síntomas de alergia; inmunoglobulinas-intravenosa en aquellos casos que presentes déficit de subclases de IgG.
- No se conoce la causa genética responsable.



## Déficit selectivo de subclases de IgGs

- **Deficiencia de una o más subclases de IgG, con niveles de IgG total normales o aumentados.** IgG1 (65%); IgG2 (20%); IgG3 (10%); y IgG4 (5%).
- Algunos individuos son asintomáticos.
- ***La sintomatología clínica se caracteriza por infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores:*** otitis media, sinusitis, neumonías, y rinitis alérgica.
- La deficiencia de **IgG<sub>2</sub> es la más frecuente**, seguida de la IgG4, e IgG3.
- *Individuos con aumento de IgE y déficit de Igs:*






## Inmunodeficiencia común variable (IDCV)

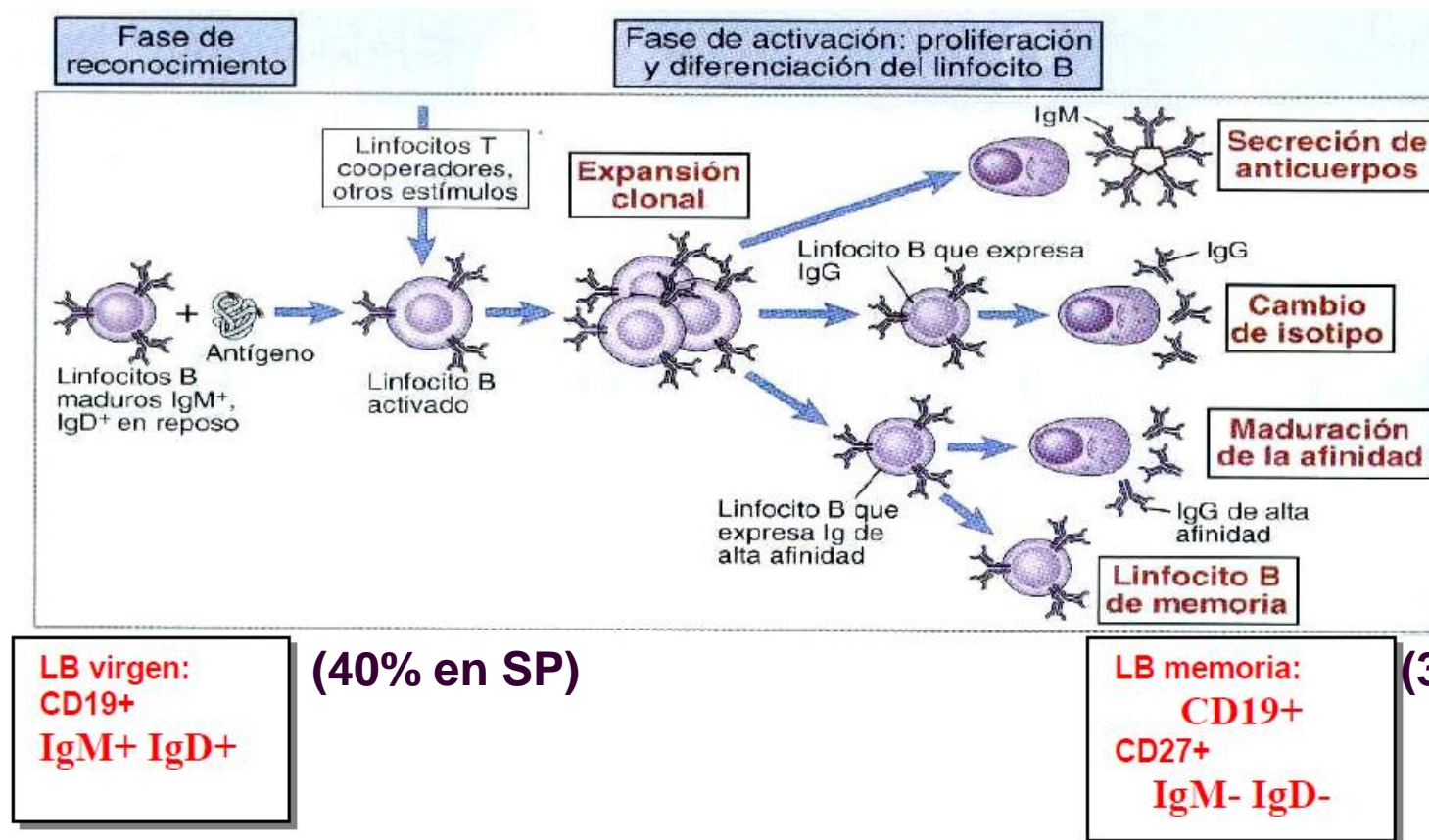
- Es la *inmunodeficiencia sintomática más frecuente*, con una incidencia de **1:10.000-50.000**.
- Se puede diagnosticar a cualquier edad, con dos picos de incidencia: **a) en la infancia**, y **b) entre los 20-30 años de edad**.
- Se caracteriza por la presencia de una hipo-gammaglobulinemia de 2 o más isotipos de Igs: **IgG <250 mg/dl**, e **IgA indetectable**; con niveles de IgM variables (normales, disminuidos, o aumentados).
- Existe una estrecha relación entre el **DIgA** y la **IDCV**, habiéndose descrito casos de DIgA que evolucionan hacia una IDC. Incluso ambas entidades existen entre miembros de una misma familia (componente genético).
- **Las manifestaciones clínicas más frecuentes (99% de pacientes) son las pulmonares:** infecciones bacterianas de repetición con producción de neumonías, otitis, sinusitis, y **bronquiectasias** a edades muy tempranas.



- 
- ***Manifestaciones gastrointestinales (en el 60%):*** producidas por *Giardia lamblia*, *E.coli*, *C. jejuni*, etc., (diarreas, síndrome de mal-absorción, y pérdida de peso).
  - ***Manifestaciones linfoproliferativas:*** en hasta un tercio de pacientes, con esplenomegalia y linfadenopatías con formación de granulomas no-caseificantes.
  - ***Manifestaciones autoinmunes:*** en hasta un 30% de casos, con anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, artritis reumatoide, LES, etc.
  - ***Neoplasias:*** la más frecuente es el carcinoma gástrico, y los linfomas B extra-nodales (MALT).



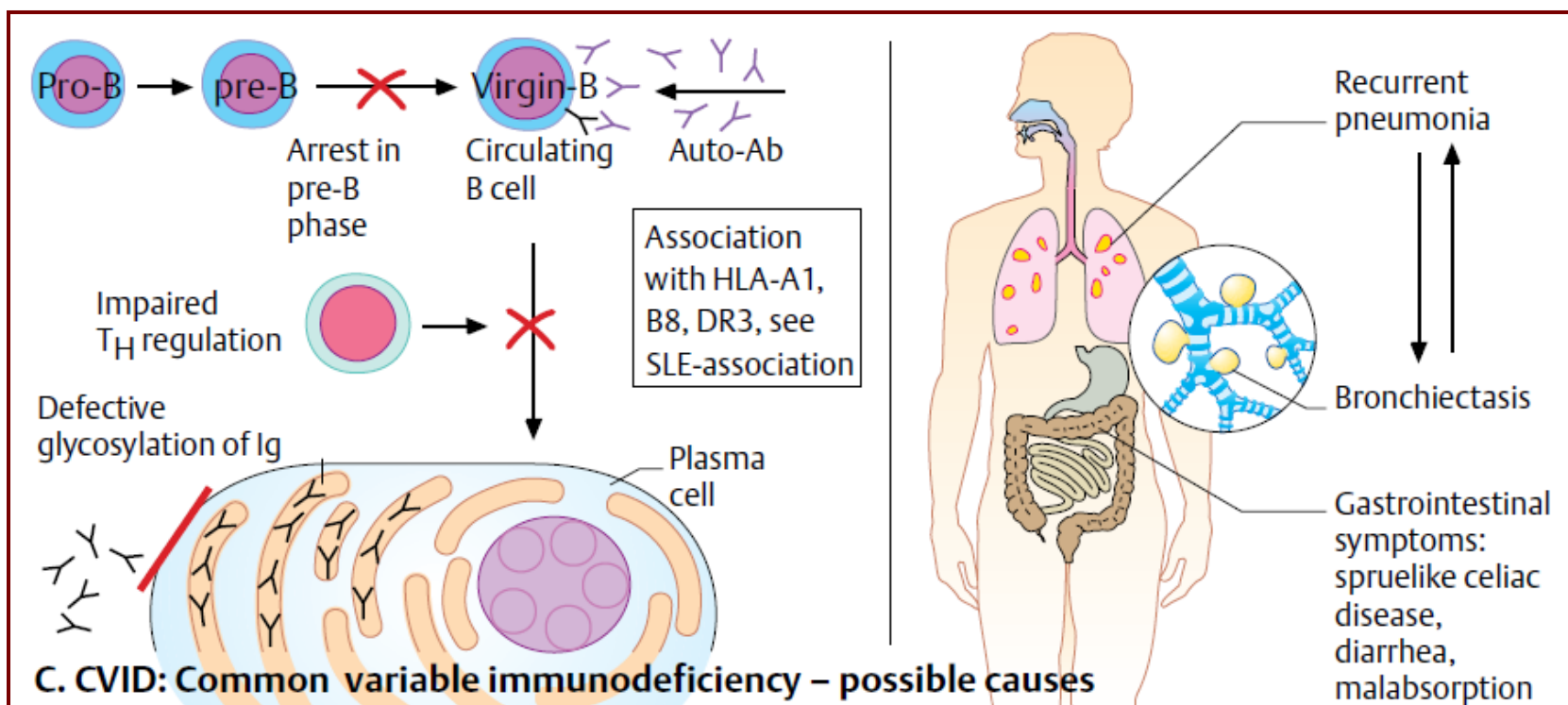
## CLASIFICACIÓN BM:



- **Grupo BM0:** *disminución de LB memoria totales* (fenotipo más severo).
- **Grupo BM1:** *disminución de LB memoria funcionales* (fenotipo intermedio).
- **Grupo BM2:** tienen LB memoria de los dos tipos en proporción similar a los controles sanos (f. más benigno)



## “GENES CANDIDATOS EN LA IDCV”



- Deficiencia de CD19 (AR)
- Deficiencia de CD81 (AR)
- Deficiencia de CD20 (AR)
- Deficiencia de TACI (AR)
- Deficiencia de BAFF-R (AR)
- Deficiencia de ICOS (AR) (LT)

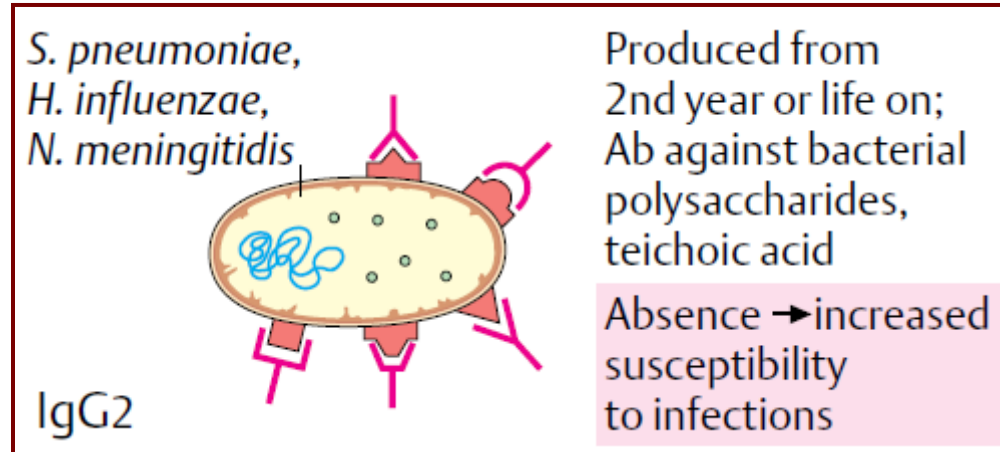


## Déficit de anticuerpos específicos (SAD)

- El diagnóstico se hace en niños a **partir de los 2 años**, que presentan infecciones recurrentes respiratorias de las vías superiores e inferiores.
- **Los niveles de Igs y de subclases de IgG son normales.**
- Hay una respuesta defectuosa frente de **IgG2** a **Ags polisacáridicos (TID-2).**

□ Para su diagnóstico se miden **los niveles de IgGs frente a los serotipos del neumococo (23 serotipos)** tras la vacunación (4-6 semanas).

□ Niños entre **2-5 años** responden a  **$\geq 50\%$  de los serotipos**, con niveles de **IgGs  $\geq 4$  veces** el valor de IgGs antes de la vacunación.

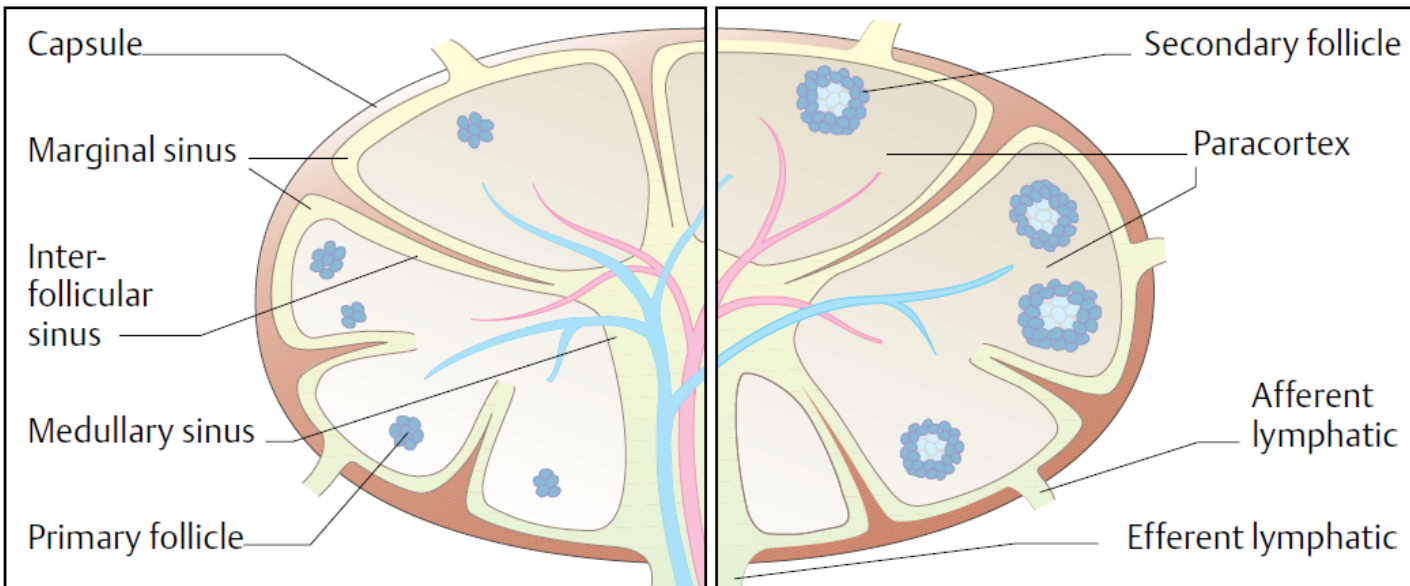




## DÉFICIT DE CD40 L y de genes relacionados (S. HIM)

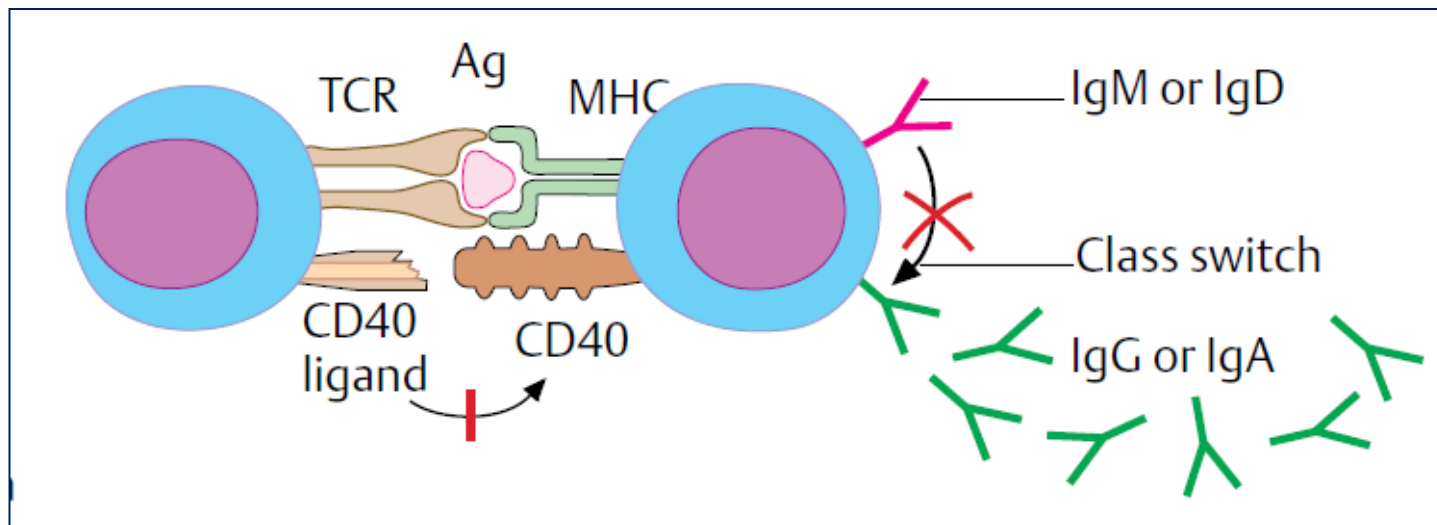
- Severa reducción de IgG e IgA, con niveles normales o aumentados de IgM (van desde 150 a 1000 mg/dl) y nº normal de LB.
- Deficiencia de **CD40L** (CD154) (OMIM:300386) representa el 70% de los casos de Síndrome de Hiper-IgM (XHIM).
- La mayoría de los pacientes presentan **infecciones sinopulmonares** graves recurrentes a edades tempranas; neumonía por *P. carinii*; diarreas crónicas por *Cryptosporidium sp.* que pueden originar una colangitis esclerosante.
- **Como inmunodeficiencia combinada (grupo 1):** disminución progresiva de LT (CD4); neutropenia; y trombopenia.
- Los pacientes con déficit de CD40L: **NO TIENEN CENTROS GERMINALES.**



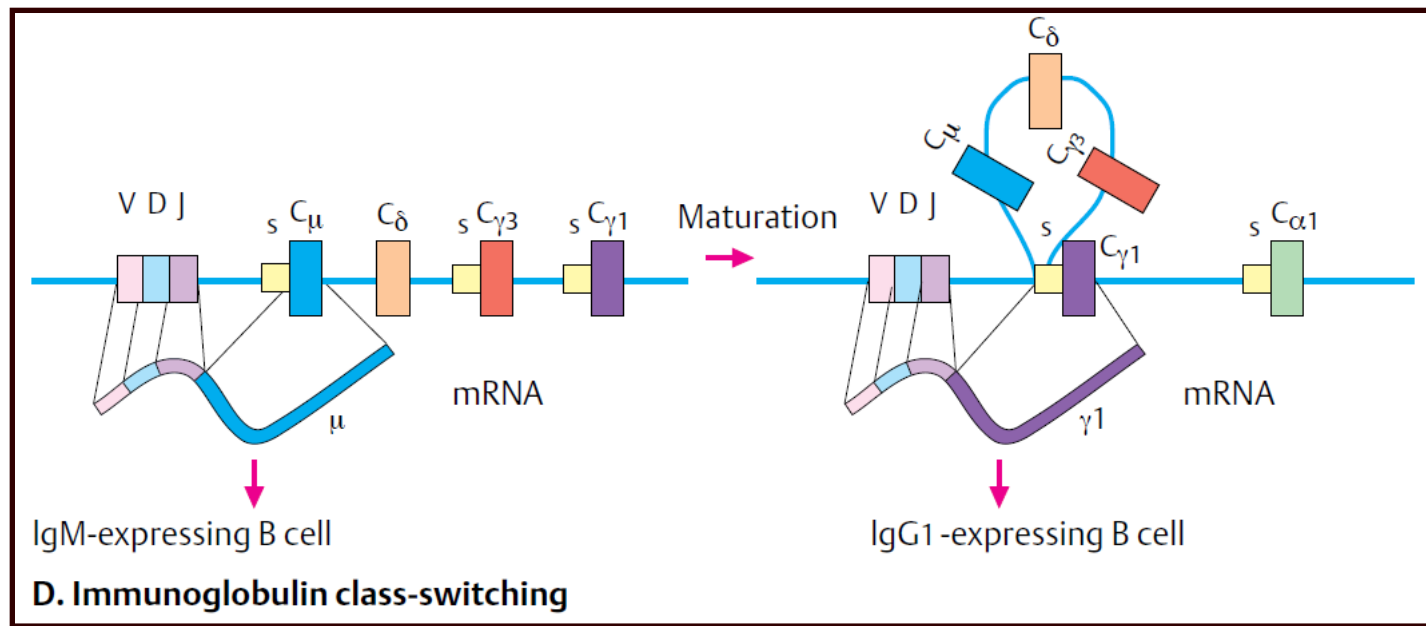


1. Inactive lymph node

2. Active lymph node



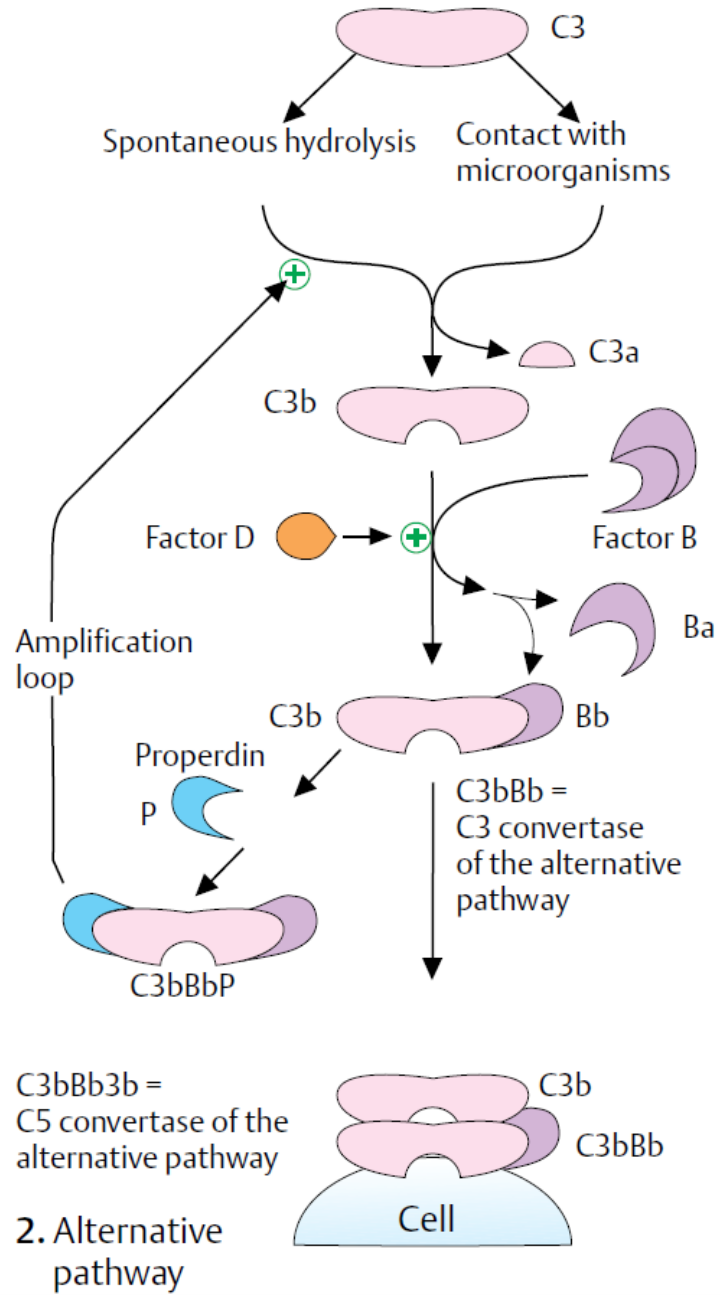
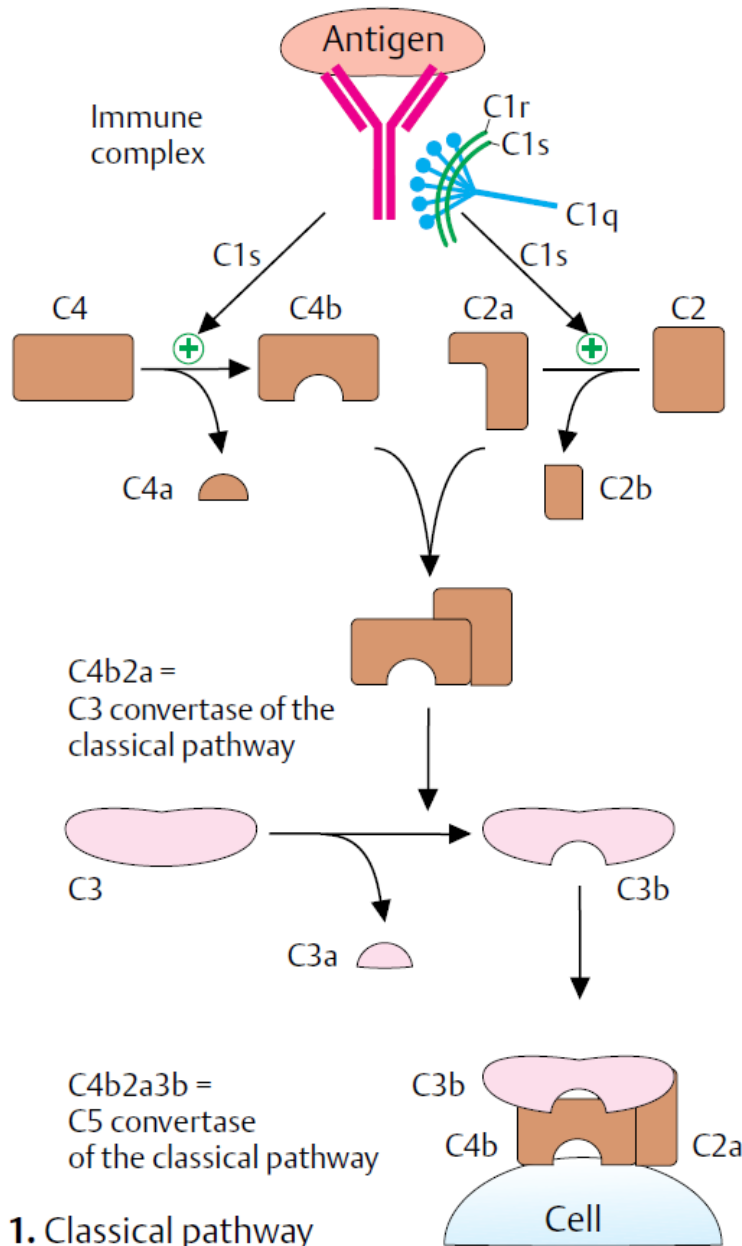




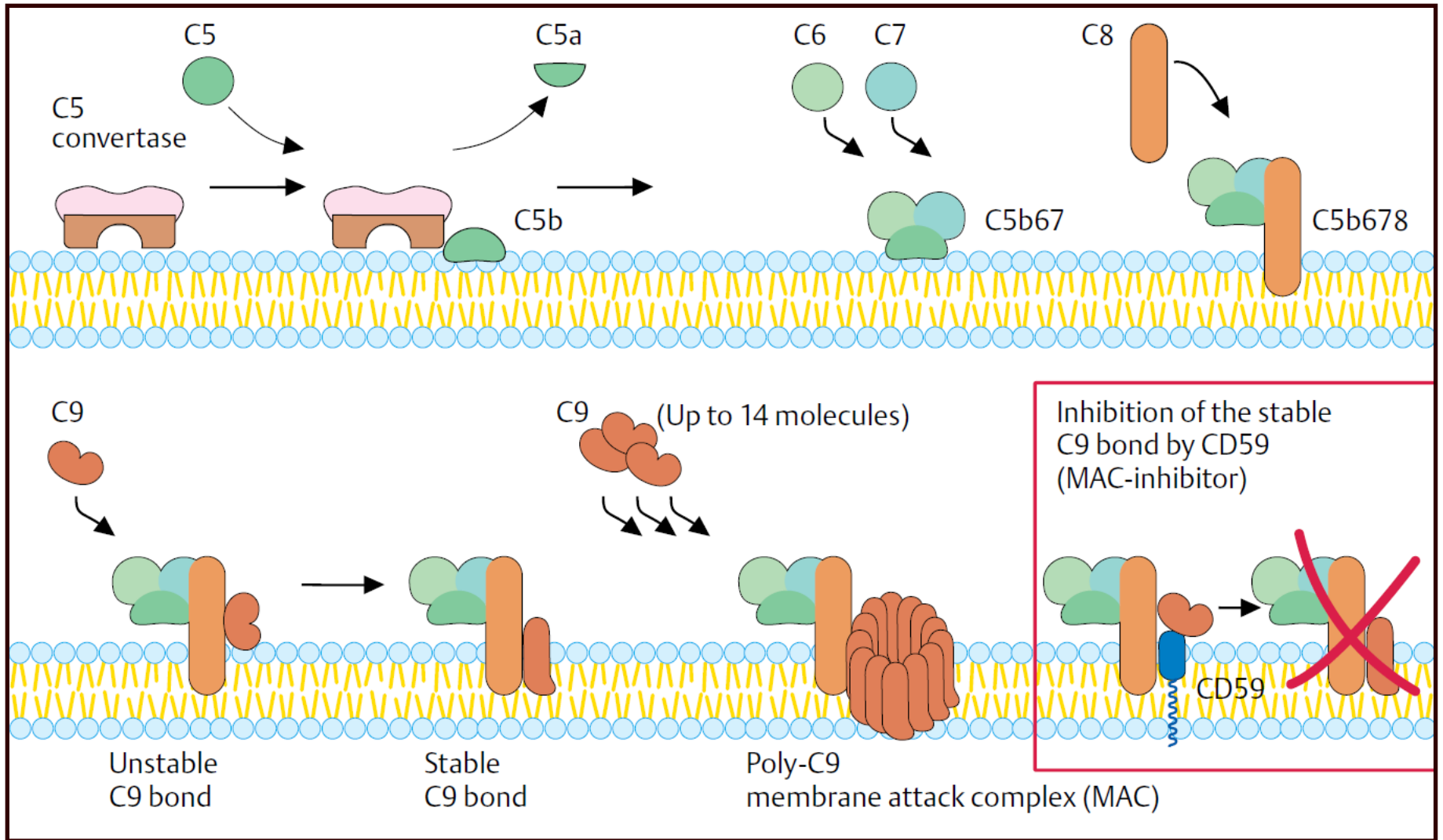
- Deficiencia de **AID** (citidina desaminasa inducible por activación) (OMIM: 605257) y **UNG** (uracilo N-glucosidasa) (OMIM: 191525) dos enzimas que participan en la recombinación de “**Switch**”:
- Presentan **hiperplasia linfoide** con **abundantes centros germinales no-funcionales**. El 20% de los pacientes van a desarrollar alteraciones autoinmunes: anemia hemolítica, trombopenia, y hepatitis autoinmune.
- Deficiencia de **CD40 (LB)\*** (OMIM: 109535): idéntico fenotipo.



# Deficiencias de factores del complemento









Vía clásica	
<b>C1 (q, r, s)</b> <b>C2</b> <b>C4</b>	Enfermedad por inmunocomplejos tipo SLE; e infecciones piogénicas <b>CH50 ↓</b>

Vía alternativa	
<b>Factor D</b> <b>Factor P</b>	Infecciones por <i>Neisseria</i> ; pero NO por inmunocomplejos <b>AH50 ↓</b>

**Convertasa de C3**

C3b	
<b>C3</b>	Infecciones por bacterias piogénicas; y enfermedad por inmunocomplejos tipo SLE

CAM	
<b>C5-C9</b>	Infecciones por <i>Neisseria</i> únicamente

**CH50 ↓**  
**AH50 ↓**



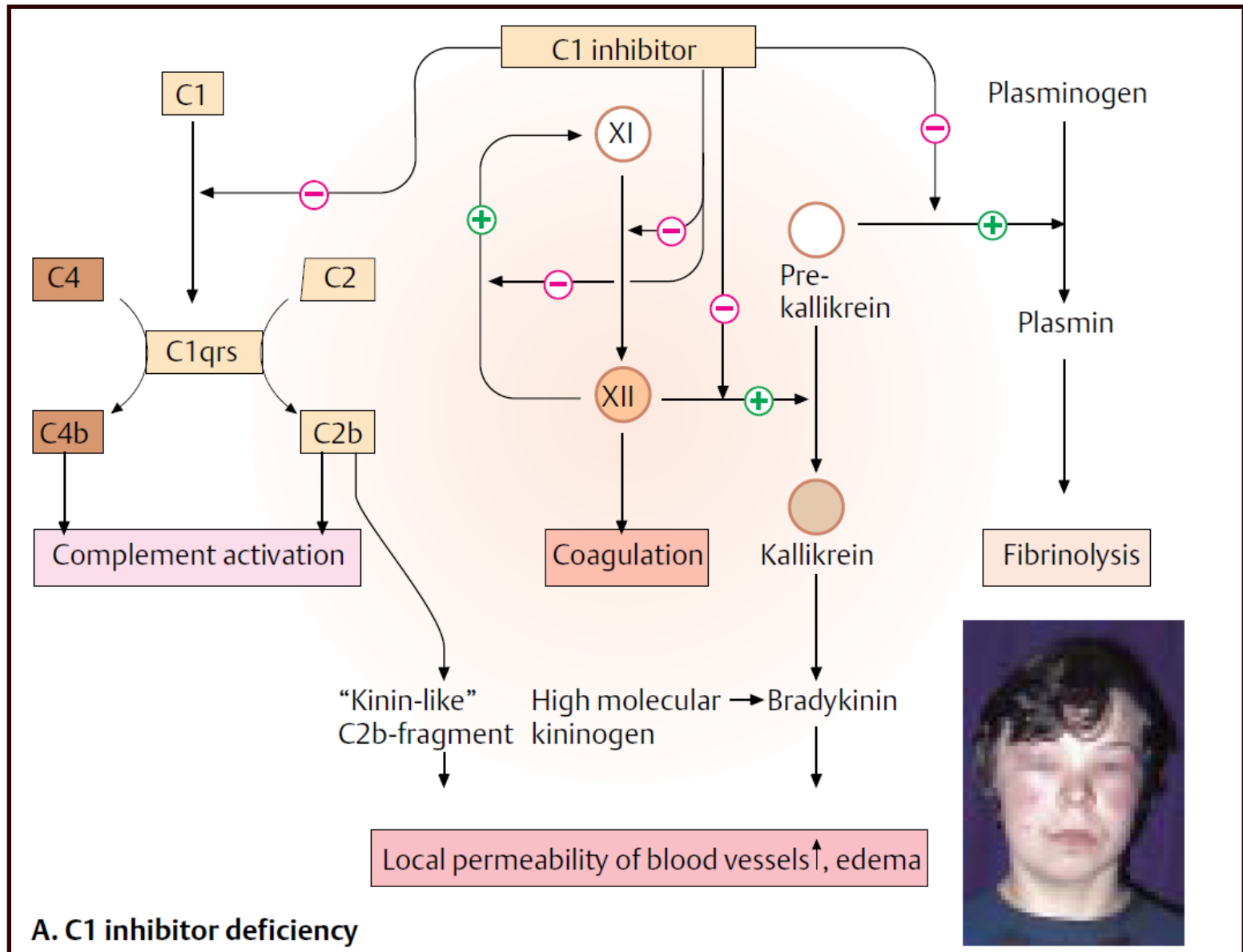
## Deficiencia de C1 inhibidor

- C1 inhibidor es una proteína de 105 kDa que pertenece a la familia de las **Serpinas** (inhibidores de serin-proteasas). Se une covalentemente a **C1r y C1s** inhibiendo la activación del complemento por la vía clásica.
- **Herencia autosómica dominante** (crom. 11), en España la incidencia es de 1:100.000 habitantes.
- **Se han descrito dos formas: I) deficiencia cuantitativa** (85% de los casos; **II) deficiencia funcional** (mutaciones puntuales en el centro activo). Ambas formas responden a la administración exógena de C1 inhibidor recombinante.
- Los pacientes sufren **ataques recurrentes de edema subcutáneo o submucoso**, que afecta a la piel, vías respiratorias y tracto digestivo. **Los ataques aparecen en la infancia** (50% antes de los 10 años), suelen ser esporádicos o pueden estar inducidos por estrés emocional, trauma físico, o cambios hormonales.



- Existe **la forma adquirida (menos frecuente)** que presenta los mismo síntomas que la hereditaria, **apareciendo en la edad adulta**.
- **Tipo I adquirida:** se asocia a enfermedades linfoproliferativas (***leucemias B***); dónde hay formación excesiva de inmunocomplejos paraproteína-anti-idiotipo que activan excesivamente el complemento y producen **consumo excesivo de C1 inhibidor**.
- **Tipo II adquirida:** se asocia a ***enf. autoinmunes como el SLE***; con presencia de Ab anti-C1 inhibidor que bloquean el centro activo.
- **Diagnóstico:** **CH50 ↓; C4 y C2 ↓; niveles de C3 normales;** ↓ C1 inhibidor tipo I hereditaria; niveles de C1inhibidor normales o aumentados en la tipo II hereditaria.
- **¿Cuales son los mediadores finales del edema?**







## ■ Tratamiento prolongado con Igs intravenosas humanas

### Indicaciones absolutas:

Agammaglobulinemia ligada al X, y autosómicas recesivas.  
Inmunodeficiencia común variable (IDCV).  
Síndrome de hiper IgM.

### Indicaciones relativas:

Deficiencia de subclases de IgGs.  
Síndrome de Wiskott-Aldrich.  
Ataxia-Telangiectasia.  
Síndrome de DiGeorge.

La dosis recomendada es de 400 a 600 mg/Kg cada 30 días.  
Para alcanzar unos niveles séricos residuales **de IgG > 500 mg/dl**.



## ■ **Transplante de médula ósea (SCIDs)**

### **Indicaciones absolutas:**

Inmunodeficiencias severas combinadas (todas las variantes).

Déficit de HLA-II.

Disgenésia reticular.

Síndrome de Wiskott-Aldrich.

Síndrome linfoproliferativo ligado al X.

Déficit de adhesión leucocitaria.

### **Variables según los casos:**

Síndrome de Chediak-Higashi.

**Síndrome de hiper IgM.**

Enfermedad granulomatosa crónica.