

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)

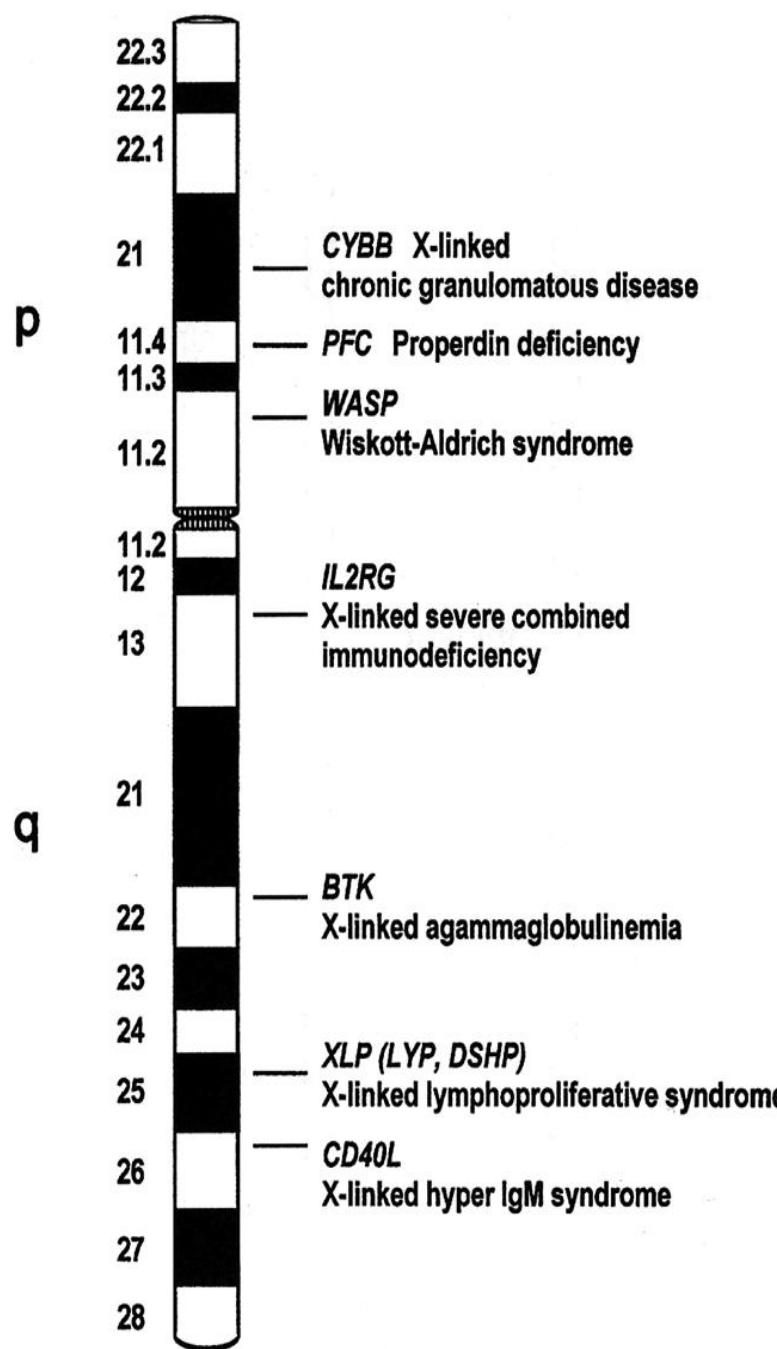
(IUIS)

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 1^a

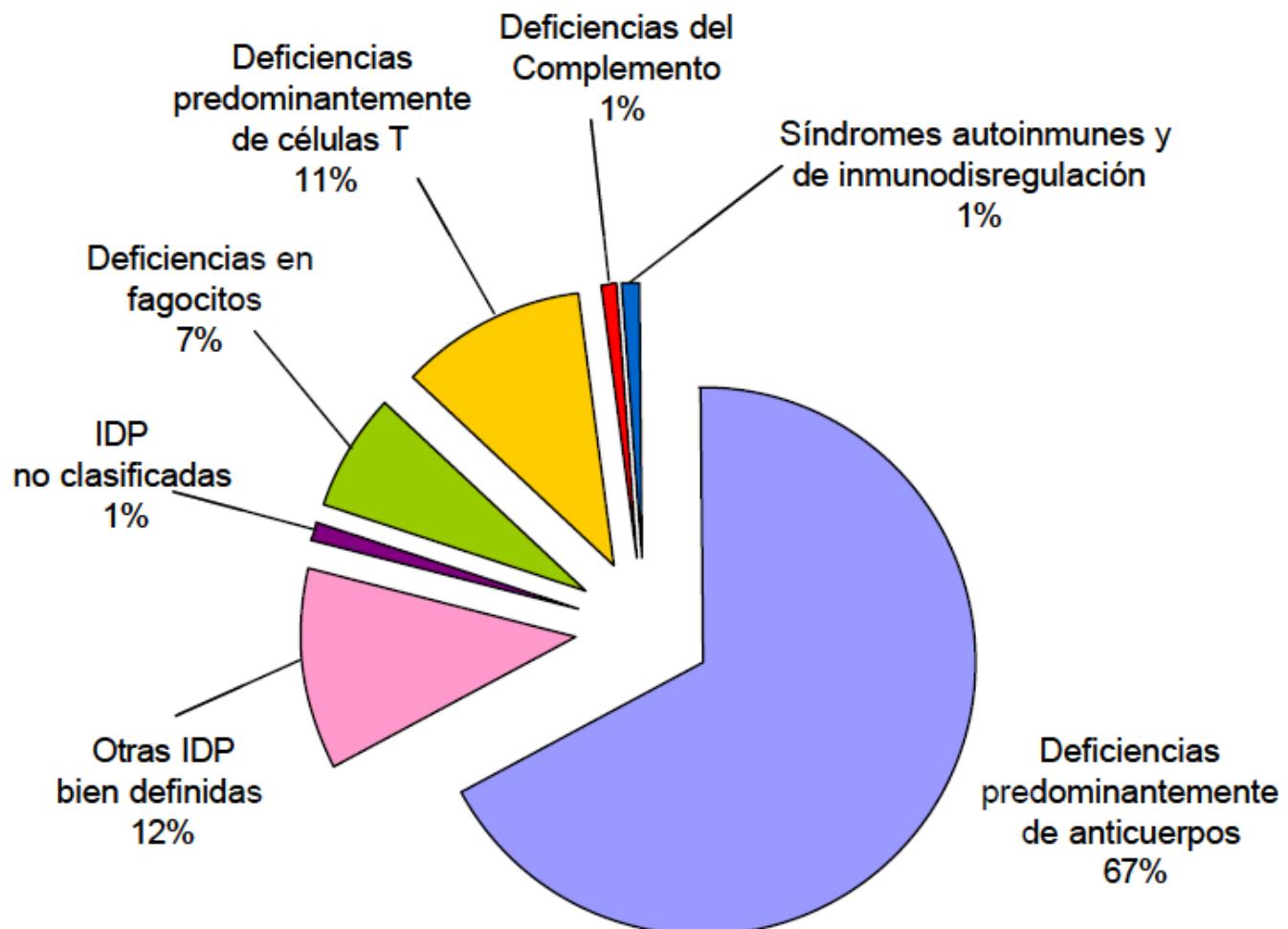
Síntomas constantes	Síntomas frecuentes	Síntomas ocasionales
Infecciones crónicas recurrentes	Retraso en el crecimiento	Fiebre mantenida
Gérmenes no habituales	Infecciones por gérmenes oportunistas	Caída retardada del cordón umbilical
Poca respuesta terapéutica	Diarrea y/o mal-absorción	Artritis/artralgias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

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

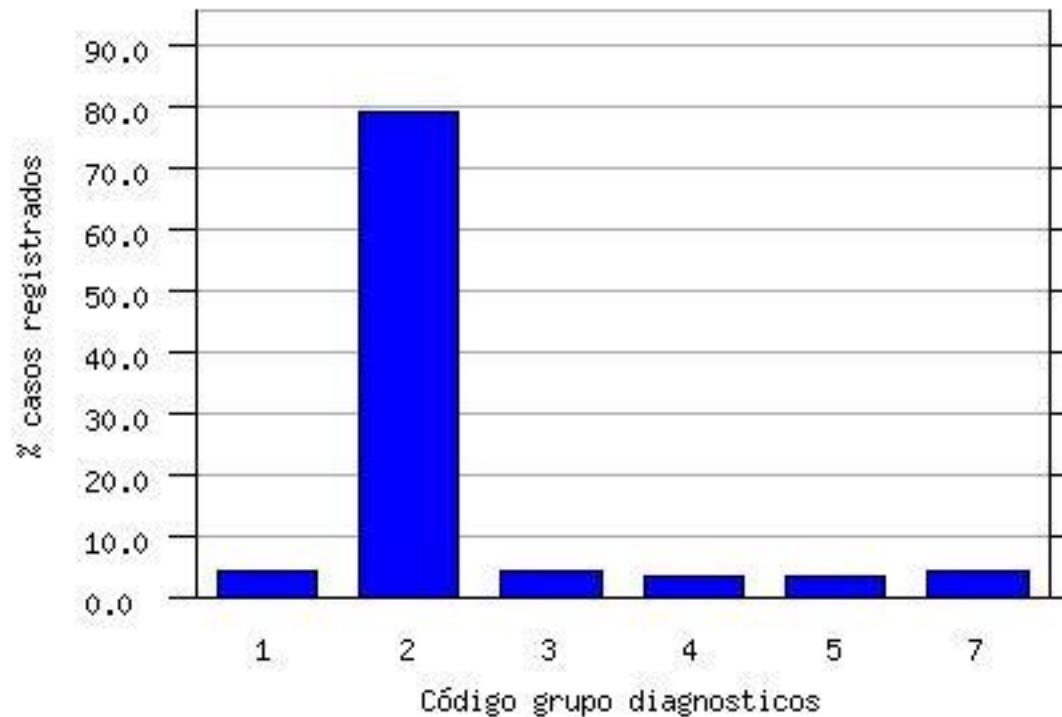


- **ID ligadas a X:**
- Enfermedad granulomatosa crónica (Xp21.1) (1987)
- **Deficiencia de properdina (complemento) (1992)**
- Wiskott-Aldrich (Xp11.23) (1994)
- SCID, IL2RG (Xq13.1) (1993)
- **Agammaglobulinemia (Xq22) (1993)**
- Síndrome linfoproliferativo (Xq24-26) (1998)
- **Síndrome de hiper-IgM (Xq26) (1993)**

Distribución de las principales categorías de IDP según el registro de la Sociedad Europea de IDP (ESID) www.esid.org



PORCENTAJE DE CASOS REGISTRADOS POR GRUPOS



1: Inmunodeficiencias combinadas.

2: Deficiencias de anticuerpos.

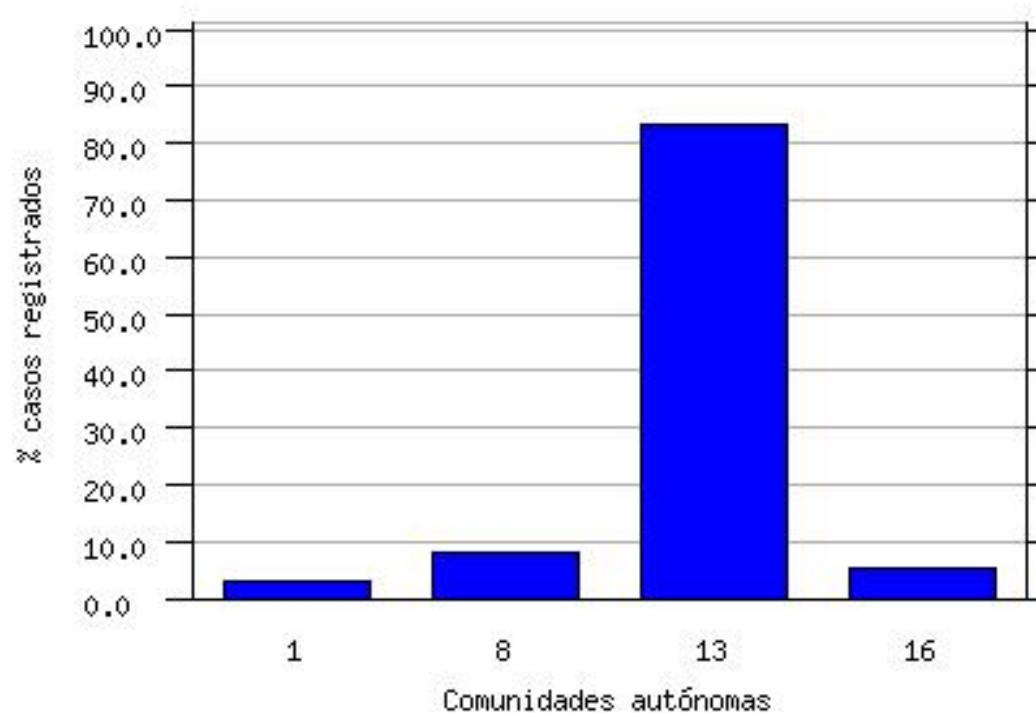
3: Otros síndromes de inmunodeficiencias.

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

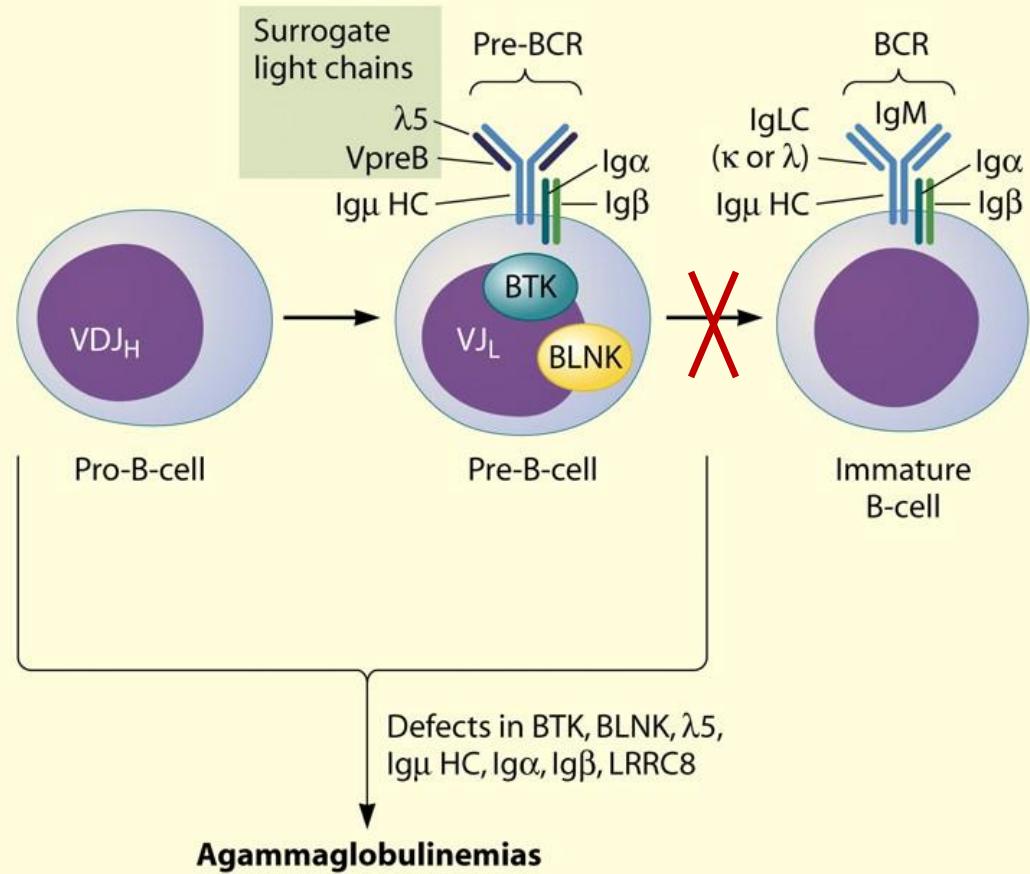
- Deficiencia de BTK (agammaglobulinemia de Bruton) y formas autosómicas recesivas.
- Hipogamma-globulinemia transitoria de la infancia.
- Déficit selectivo de IgA.
- Déficit de subclases de IgG.
- Inmunodeficiencia común variable (IDCV).
- Déficit de anticuerpos específicos (SAD).
- Deficiencia de CD40L (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)

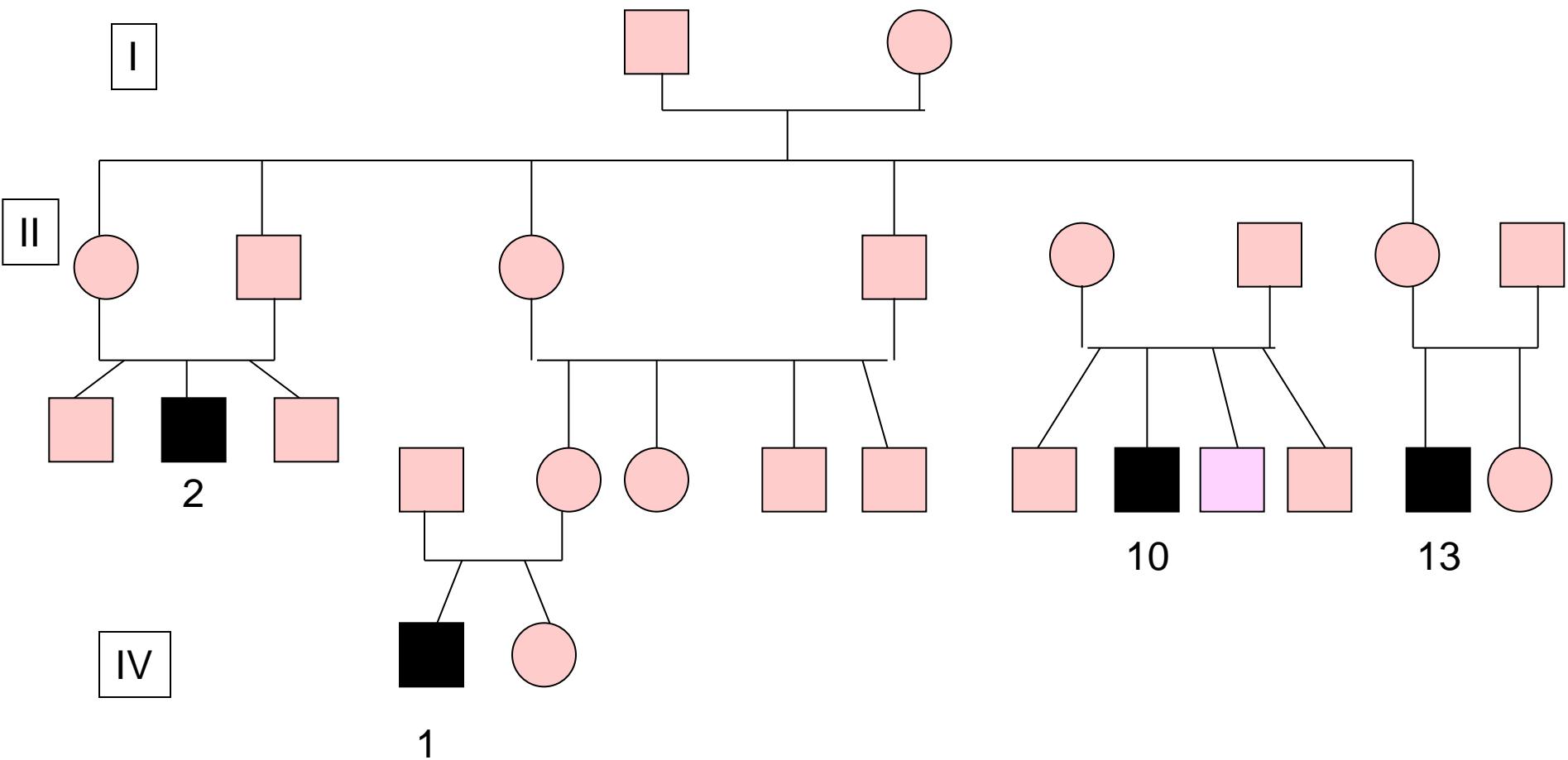
- Ha sido la primera **IDP descrita en 1952**, y es una de las mejores estudiadas (1993).
- Se estima una incidencia de **1:200.000 niños**.
- El gen BTK de 19 exones (37 Kb) codifica una tirosin-quinasa citoplasmática de 659 Aa (familia Tec-quinasas).
- Las mutaciones encontradas son muy variables, 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 polisacarídicas: **S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, y Pseudomonas**. Trastornos intestinales por **Giardia lamblia**, y son muy susceptibles de infección por enterovirus (Echovirus, Coxachievirus, 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**.

Árbol genealógico de una familia con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X



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

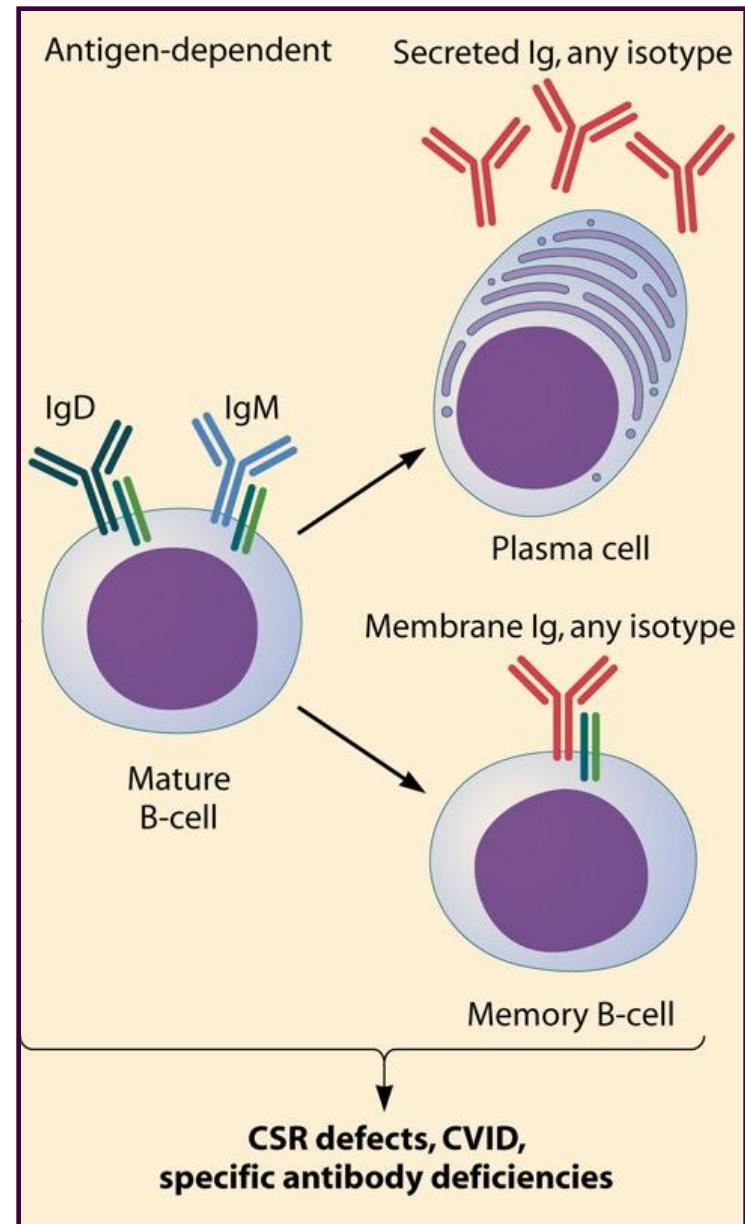
ND, no detectable

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

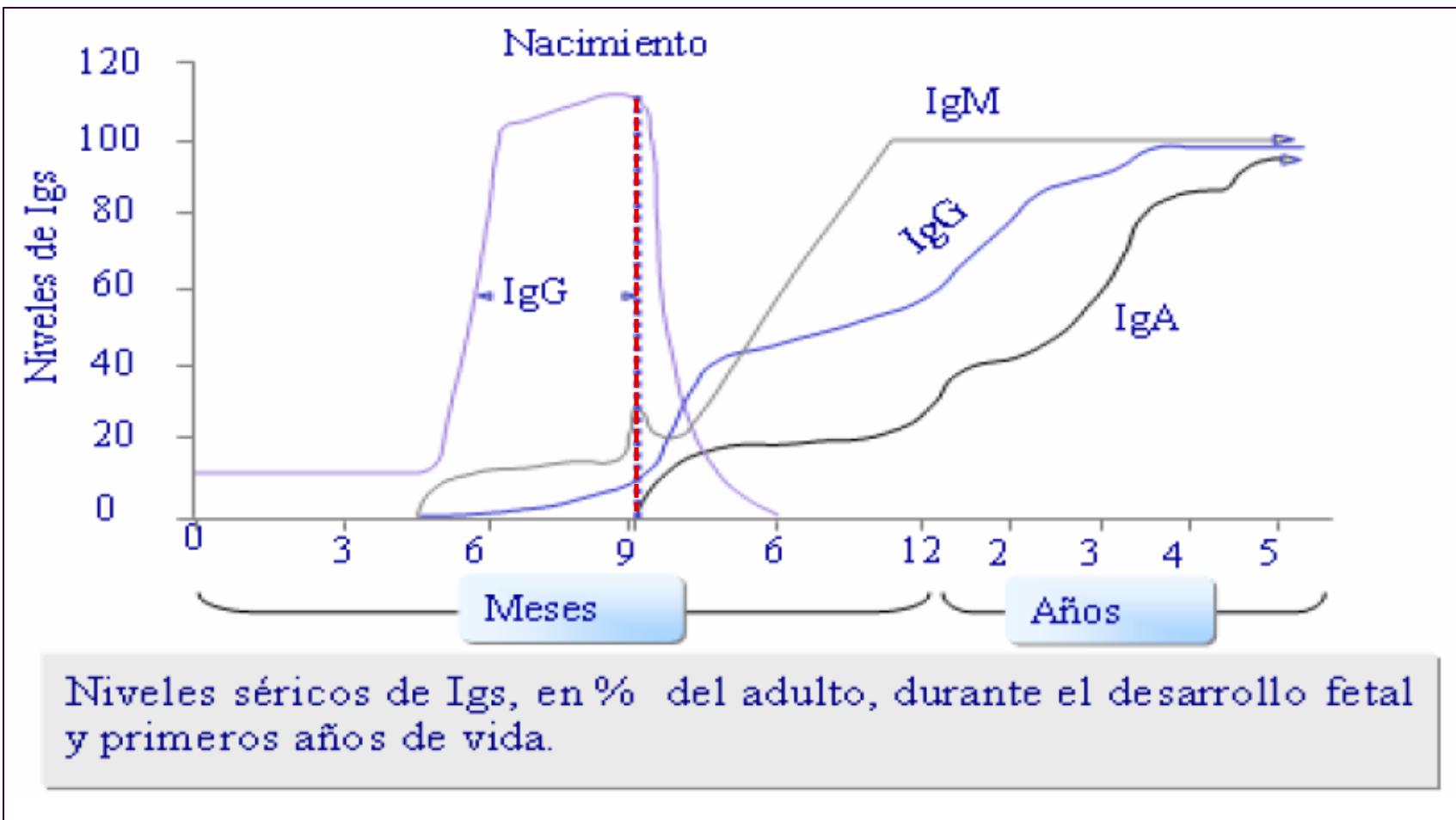


✚ Hipogamma-globulinemia transitoria de la infancia.

- ✚ 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.



- Suele aparecer a los 6 meses de edad al desparecer 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.**

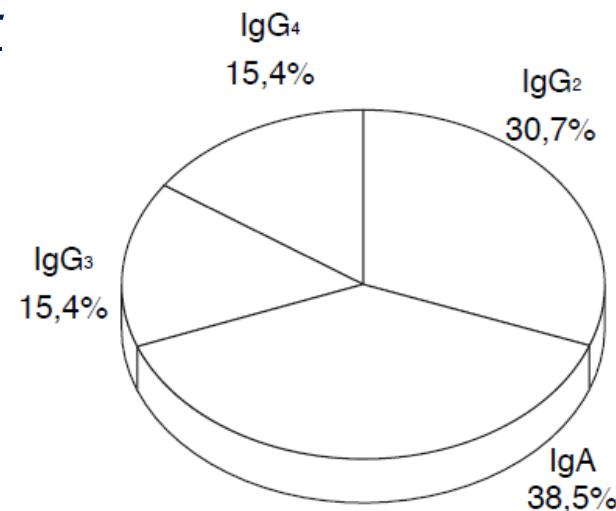
Déficit selectivo de IgA

- 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 mal-absorción 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 IgG₂ y IgG₄.**
- Alrededor del **40% de los casos de DlgA 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 IgG₂ es la más frecuente, seguida de la IgG4, e IgG3.
- Individuos con aumento de IgE y déficit de IgGs:

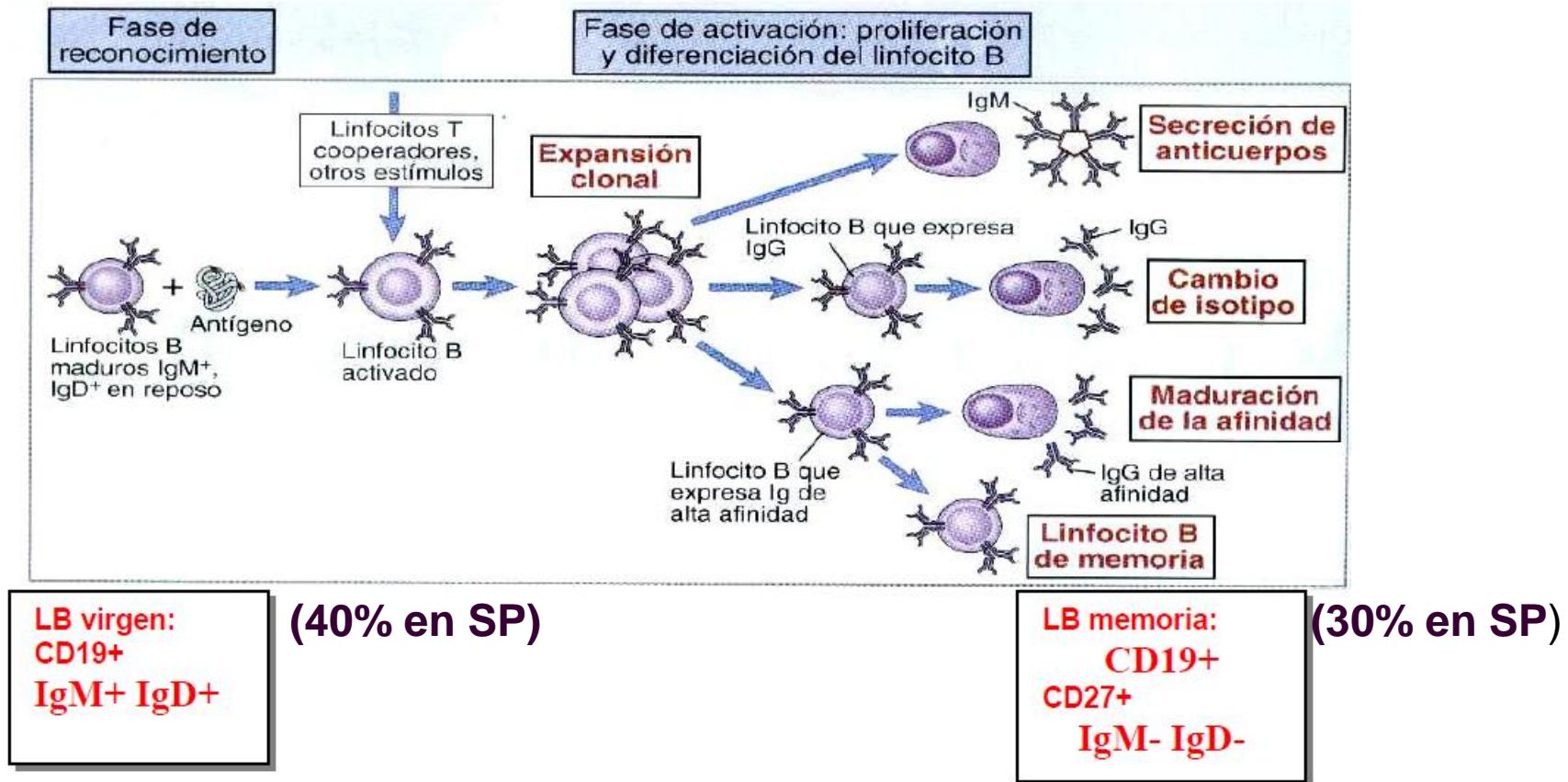


Inmunodeficiencia común variable (IDCV)

- 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 IDCV. 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.

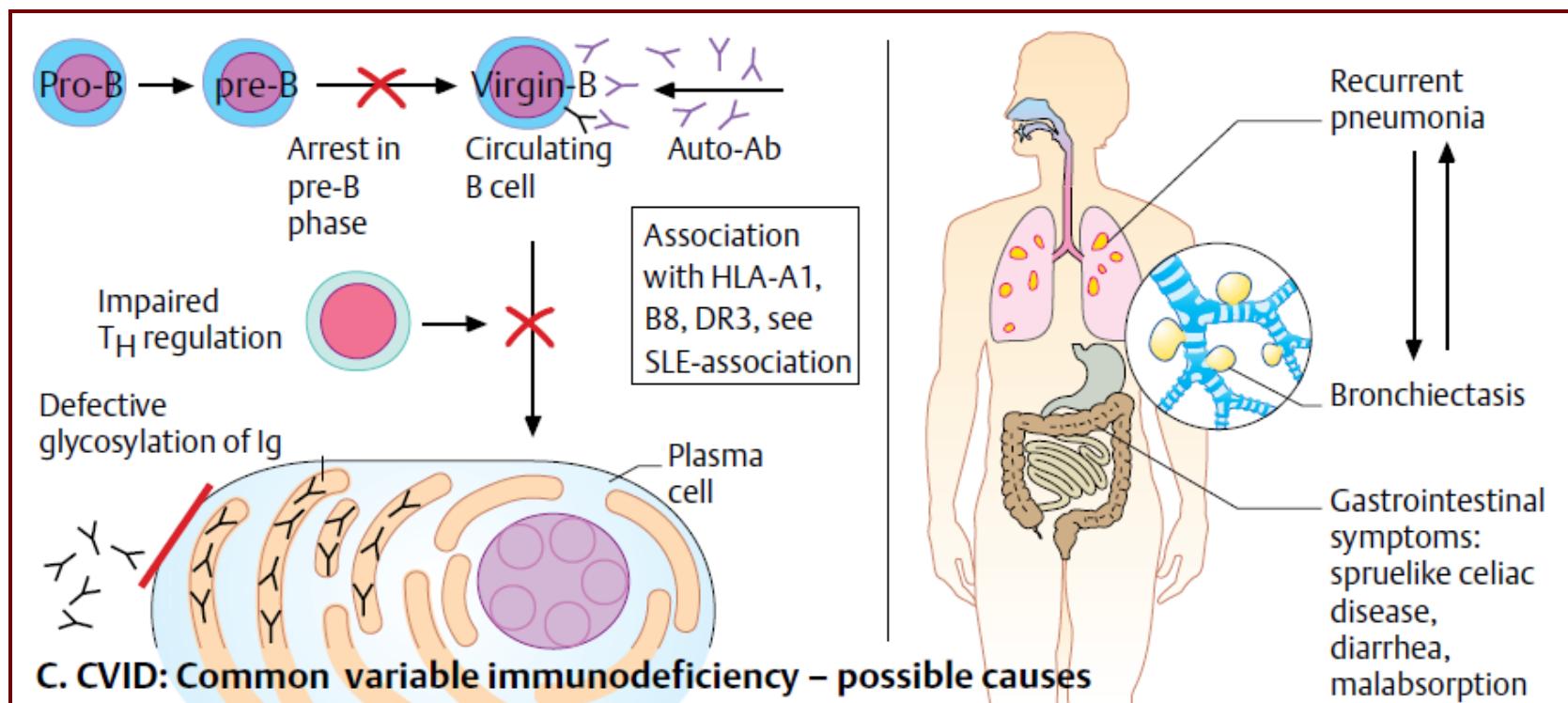
- **Manifestaciones gastrointestinales (en el 60%):** producidas por *Giardia lamblia*, *E.coli*, *C. jejuni*, etc., (diarreas, síndrome de mal-absorción, y perdida de peso).
- **Manifestaciones linfoproliferativas:** en hasta un tercio de pacientes, con esplenomegalia y linfadenopatías con formación de granulomas no-caseificantes.
- **Manifestaciones autoinmunes:** en hasta un 30% de casos, con anemia hemolítica, púpura 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)

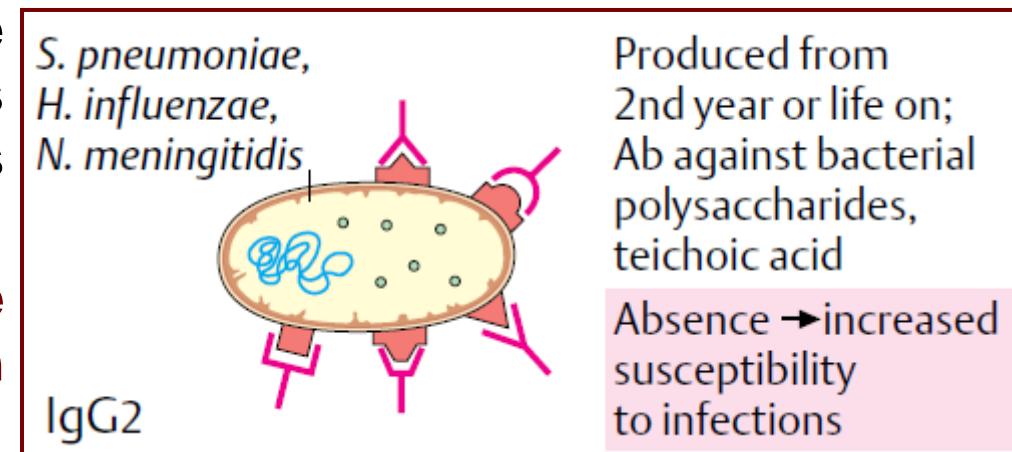
Déficit de anticuerpos específicos (SAD)

- 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 IgGs y de subclases de IgG son normales.**

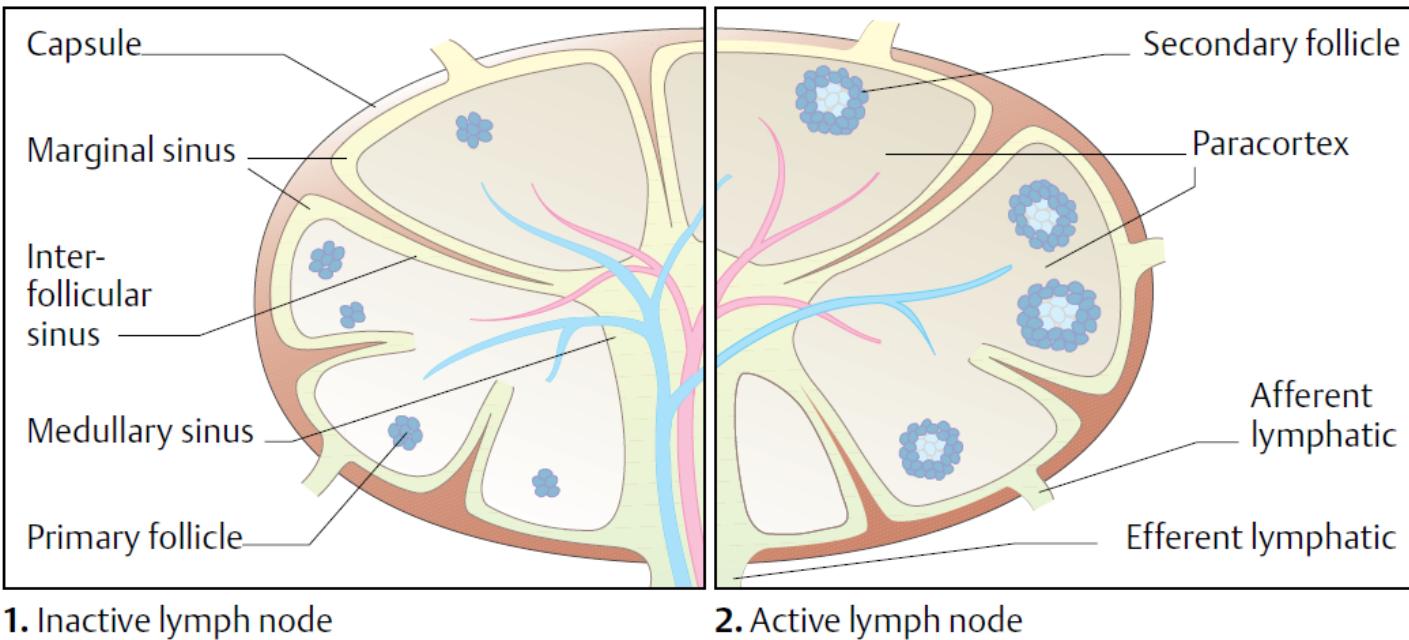
- Hay una respuesta defectuosa frente de **IgG2** a **Ags polisacáridicos (TID-2)**.

- 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 ≥ 4 veces** el valor de IgGs antes de la vacunación.



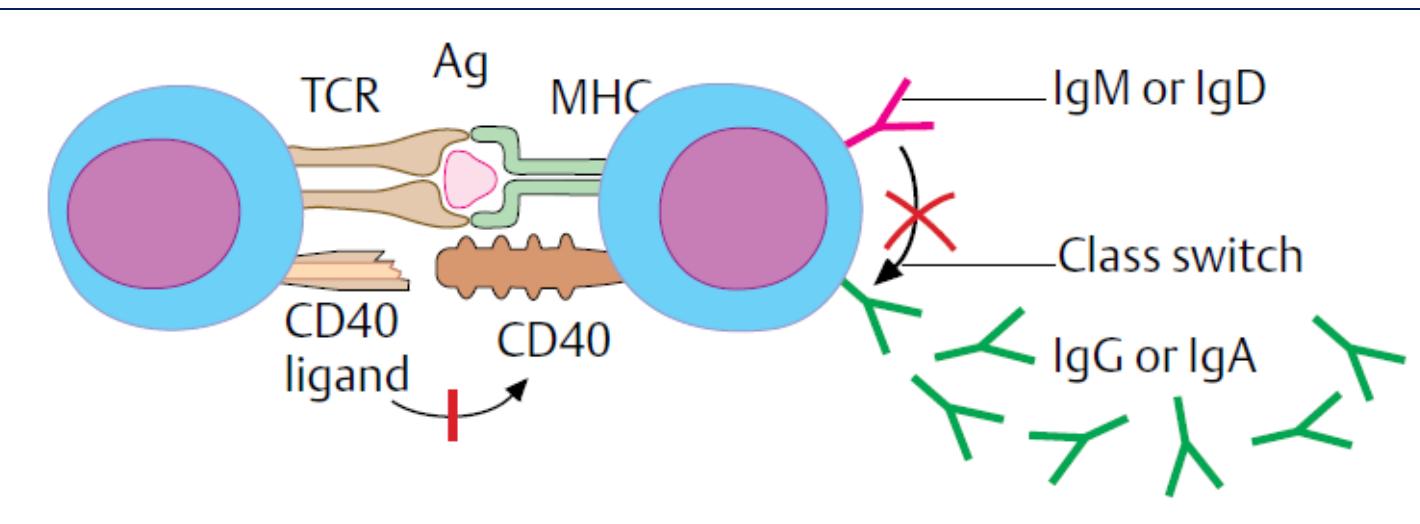
DÉFICIT DE CD40 L y de genes relacionados (S. HIM)

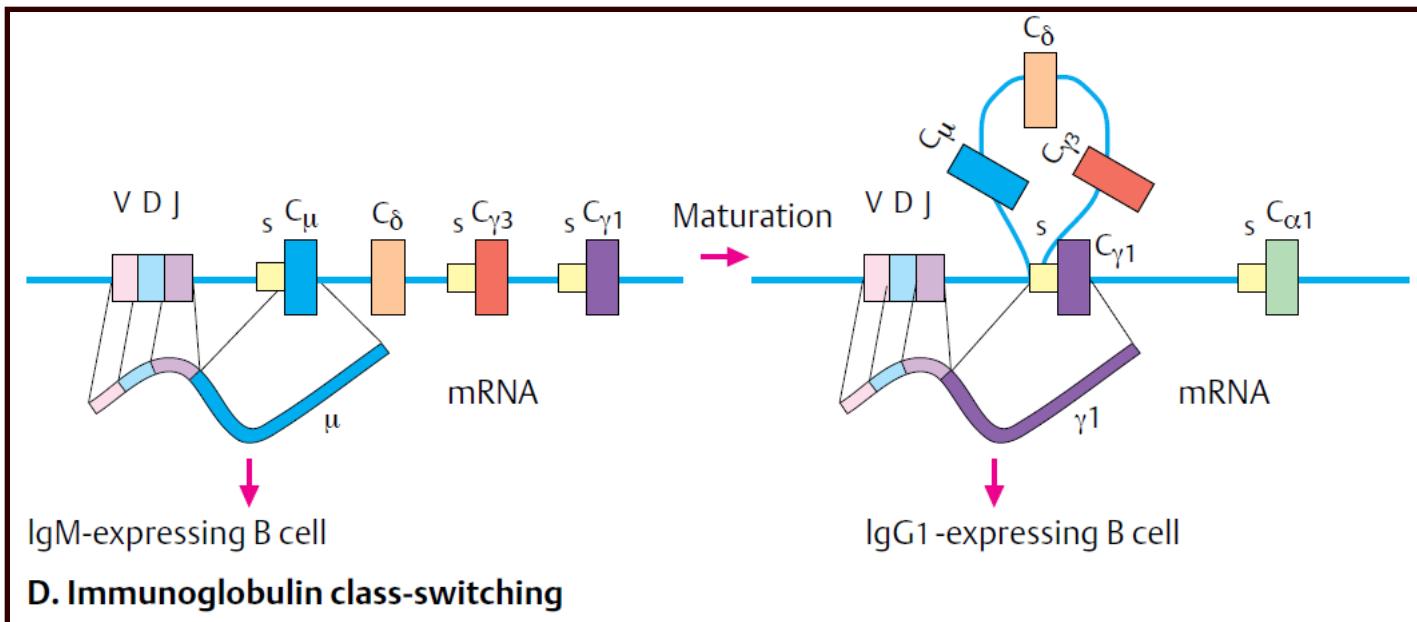
- Severa reducción de IgG e IgA, con niveles normales o aumentados de IgM (van desde 150 a 1000 mg/dl) y nº normal de LB.
- Deficiencia de **CD40L** (CD154) (OMIM:300386) representa el 70% de los casos de Síndrome de Hiper-IgM (XHIM).
- La mayoría de los pacientes presentan **infecciones sinopulmonares** 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

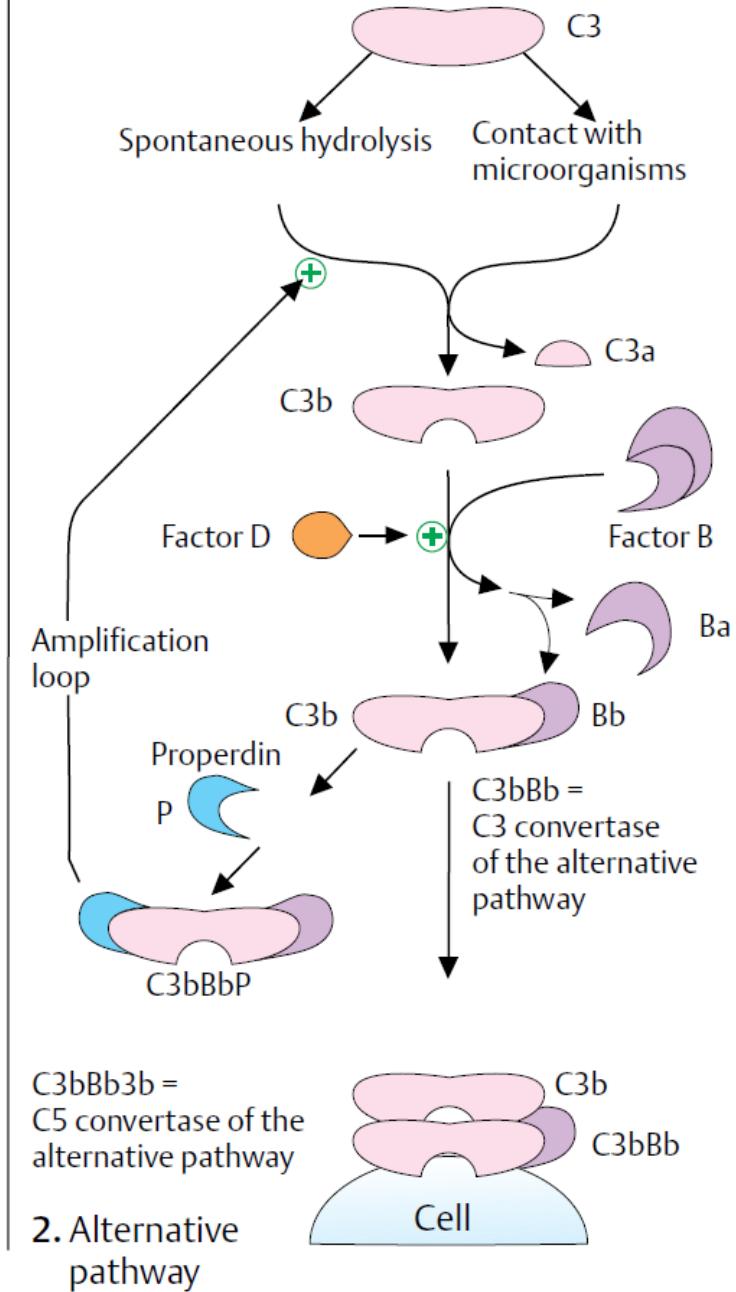
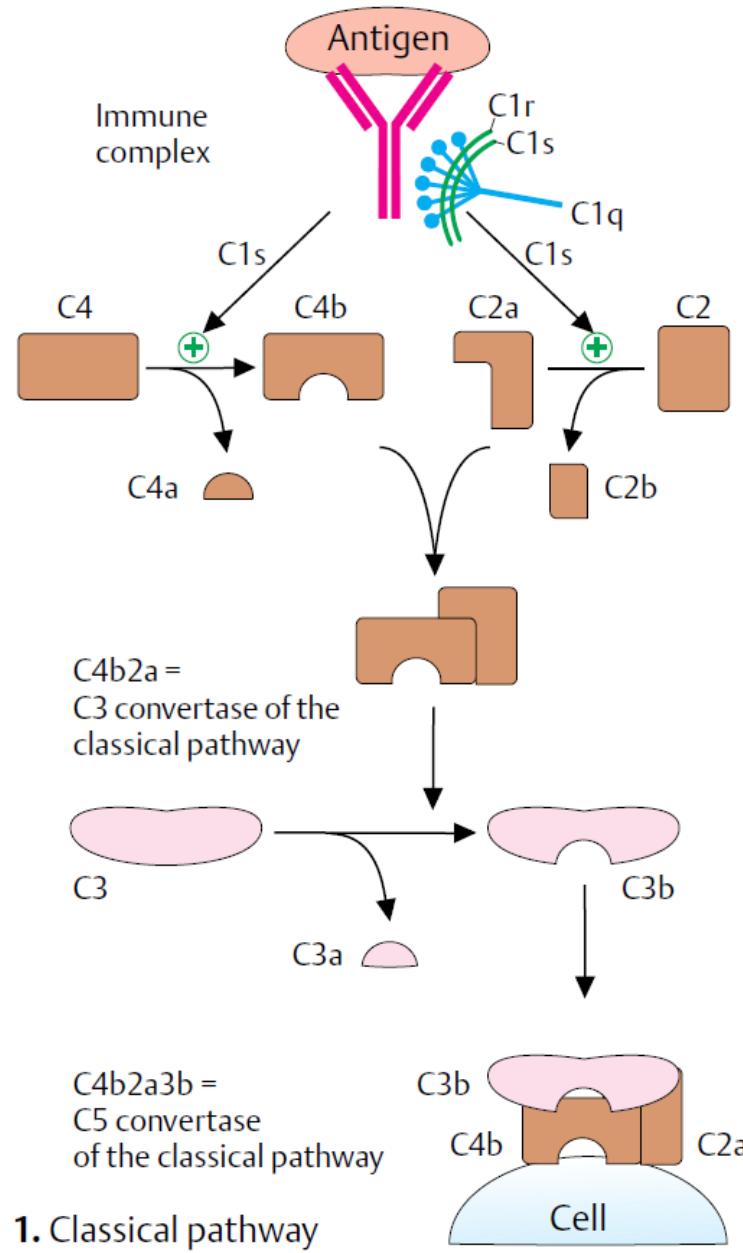
2. Active lymph node

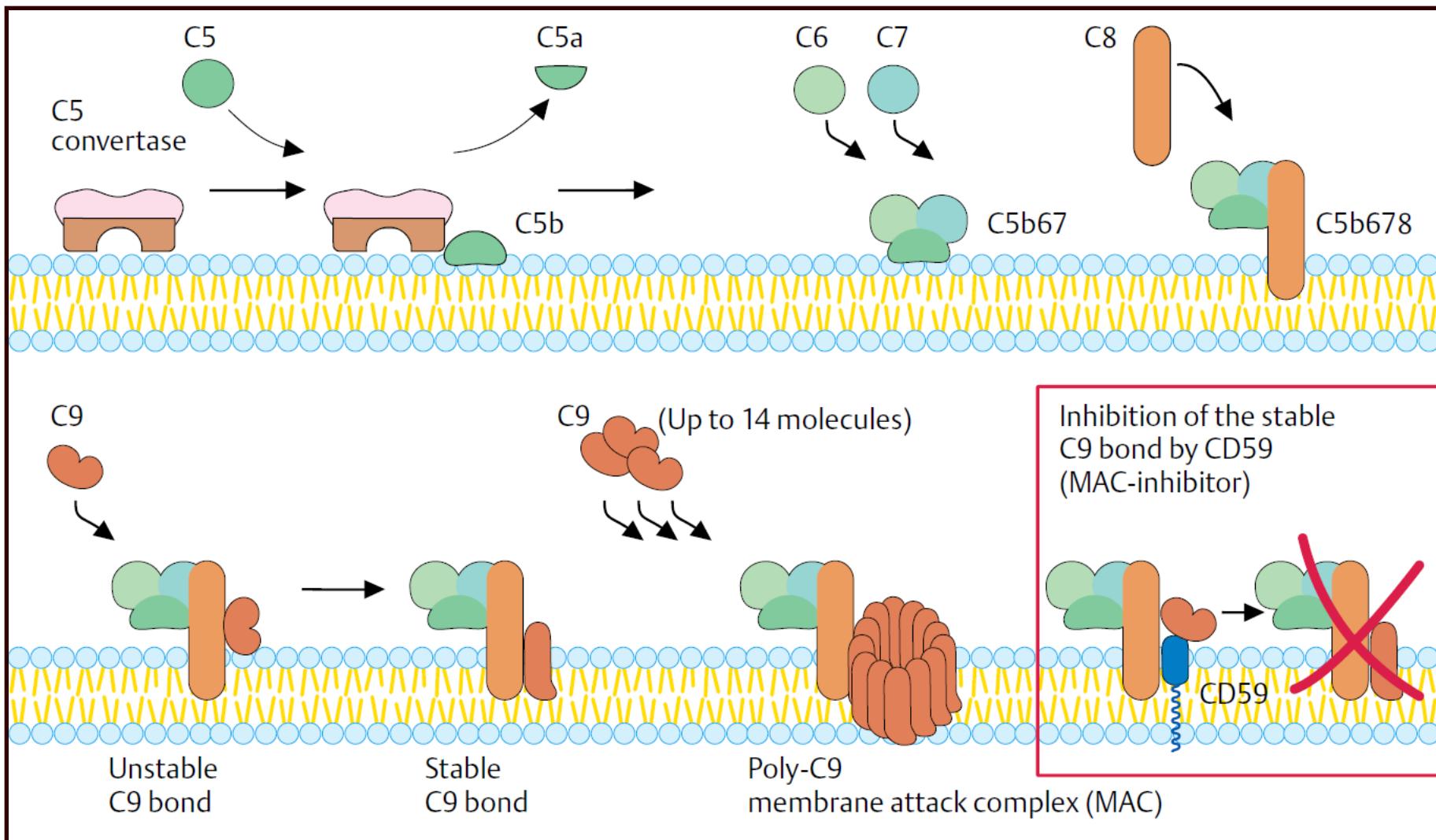




- Deficiencia de **AID** (citidina desaminasa inducible por activación) (OMIM: 605257) y **UNG** (uracilo N-glucosidasa) (OMIM: 191525) dos enzimas que participan en la recombinación de “**Switch**”:
- Presentan **hiperplasia linfoide** con **abundantes centros germinales no-funcionales**. El 20% de 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	
C1 (q, r, s)	Enfermedad por inmunocomplejos tipo SLE; e infecciones piogénicas
C2	
C4	CH50 ↓

Vía alternativa	
Factor D	
Factor P	Enfermedades por <i>Neisseria</i> ; pero NO por inmunocomplejos

AH50 ↓

Convertasa de C3

C3b	
C3	Infecciones por bacterias piogénicas; y enfermedad por inmunocomplejos tipo SLE

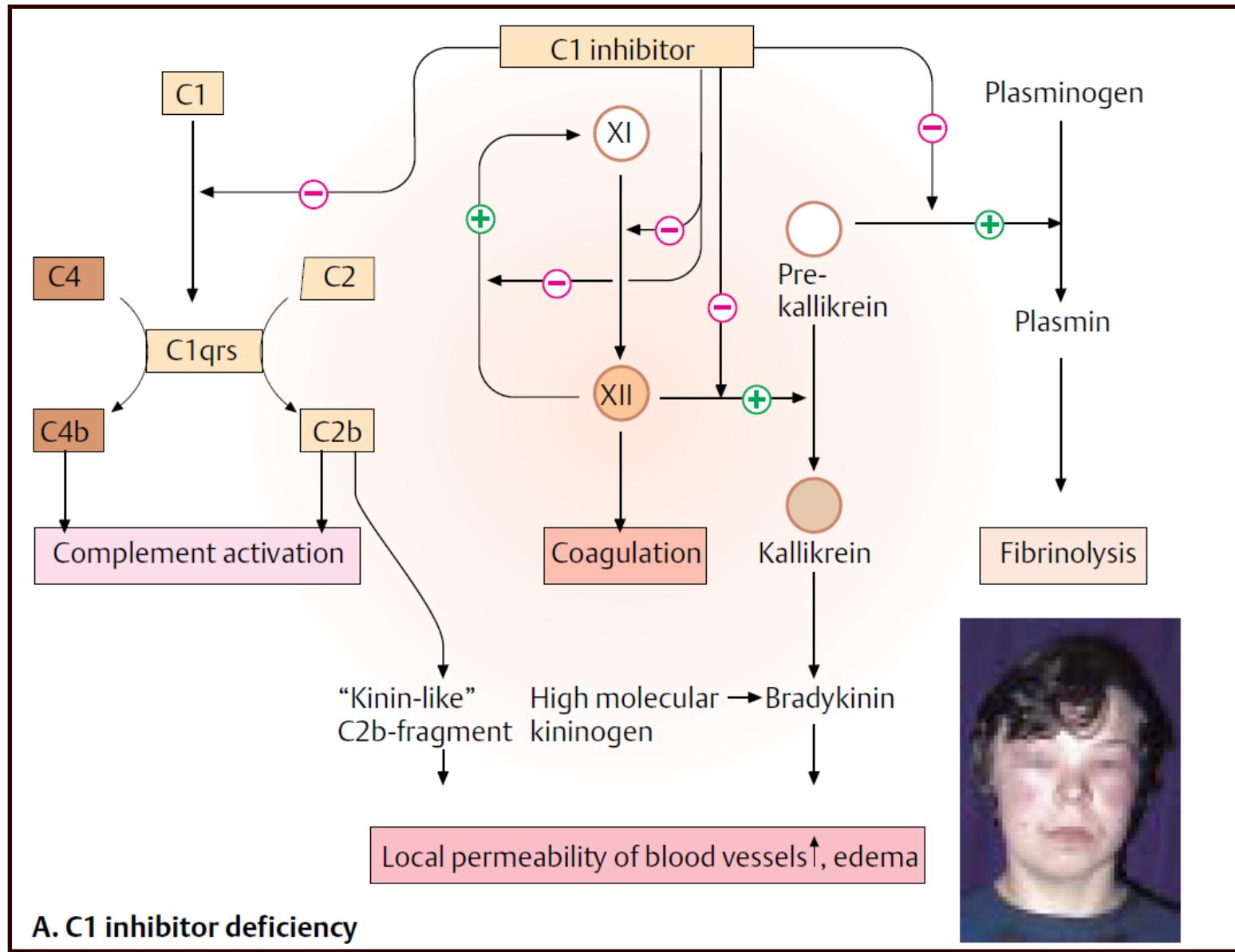
CH50 ↓
AH50 ↓

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

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.