

# *DeFiciencias del Sistema inmune*

Mecanismos de  
enfermedad y respuesta  
del organismo  
Tecnología Médica 2009

Prof. I.Pepper



Goya 1746 - 1828

A scanning electron micrograph showing numerous nematodes. Some nematodes have a smooth, textured surface, while others are covered in small, granular particles. Two red arrows point from text boxes to these granular nematodes. A scale bar is visible in the bottom left corner.

**CONGÉNITAS O  
PRIMARIAS**

**INMUNODEFICIENCIAS**

**ADQUIRIDAS O  
SECUNDARIAS**

5UM



# INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS O PRIMARIAS



- ❖ Defectos en la maduración de células del sistema inmune
- ❖ Defectos en su activación y función
- ❖ Defectos de la inmunidad innata

# INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

---

- ✘ En pacientes con cáncer
- ✘ En pacientes con metástasis en M.O.
- ✘ En individuos con desnutrición severa.
- ✘ Por Infecciones , especialmente virales (VIH).
- ✘ Iatrogénicas : tratamiento de pacientes con EAI y con cáncer; extirpación del bazo
- ✘ Algunas condiciones depresivas
- ✘ En la vejez o senescencia



**Table 6-11. Examples of Infections in Immunodeficiencies**

Pathogen Type	T-Cell Defect	B-Cell Defect	Granulocyte Defect	Complement Defect
Bacteria	Bacterial sepsis	Streptococci, staphylococci, <i>Haemophilus</i>	Staphylococci, <i>Pseudomonas</i>	Neisserial infections, other pyogenic bacterial infections
Viruses	Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, severe varicella, chronic infections with respiratory and intestinal viruses	Enteroviral encephalitis		
Fungi and parasites	<i>Candida</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>	Severe intestinal giardiasis	<i>Candida</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i>	
Special features	Aggressive disease with opportunistic pathogens, failure to clear infections	Recurrent sinopulmonary infections, sepsis, chronic meningitis		



Infección por estafilococo



meningococemia



Cándida



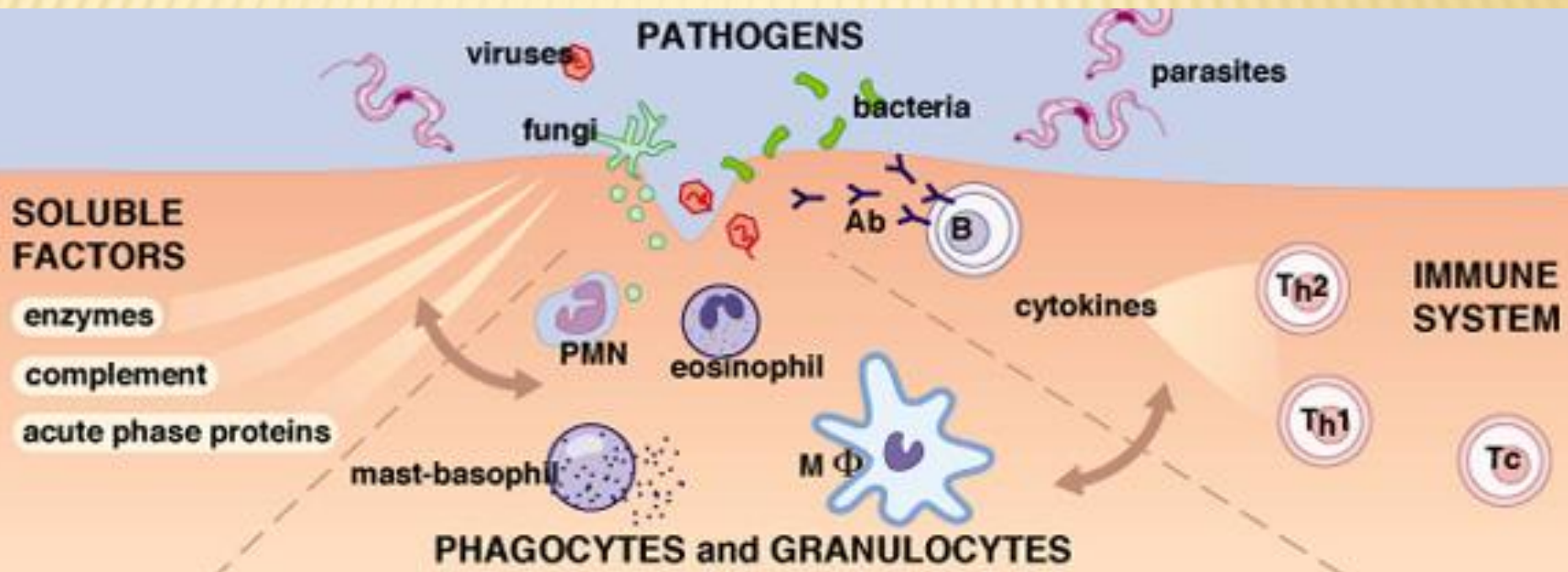
Varicela severa



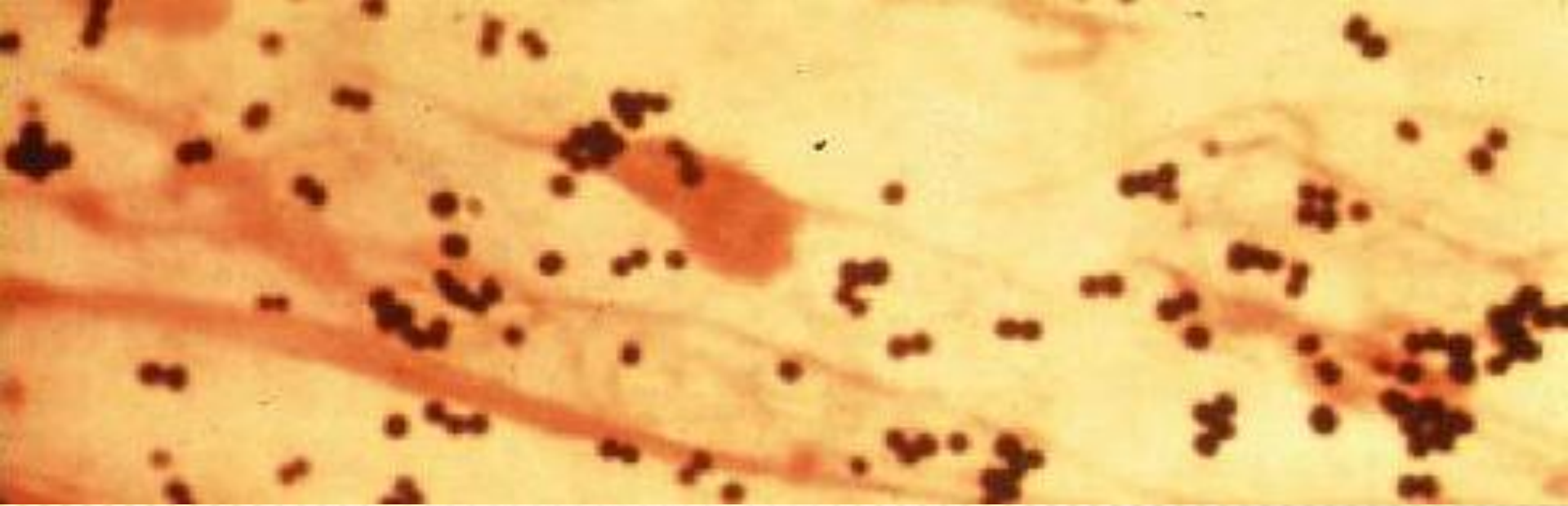
Herpes simplex virus

© ADAM, Inc.

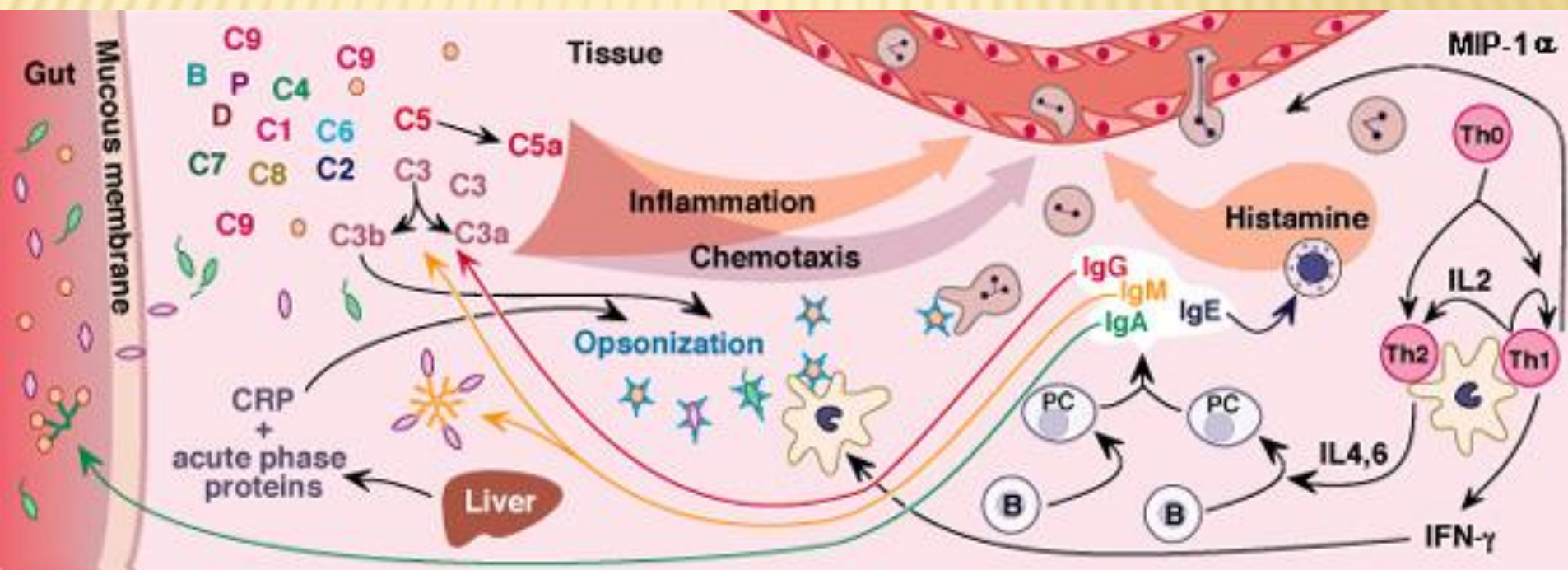
# LAS INMUNODEFICIENCIAS DEJAN AL PACIENTE SIN DEFENSAS FRENTE A PATÓGENOS



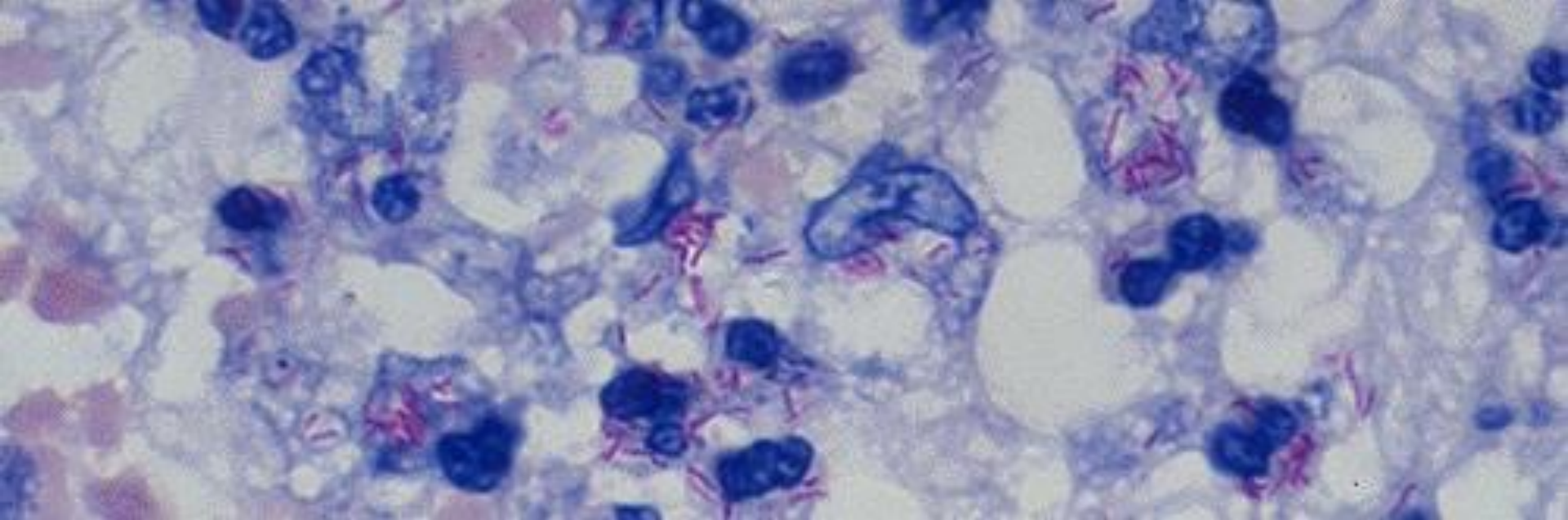




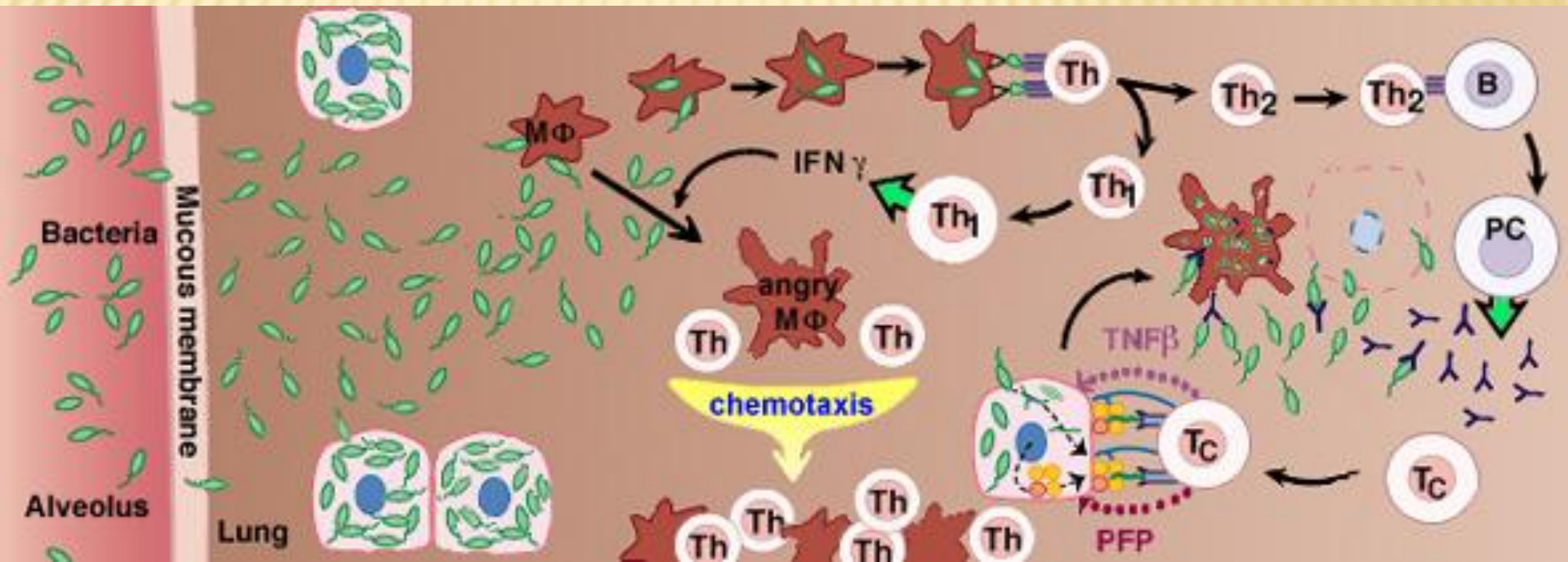
## Bacterias extracelulares







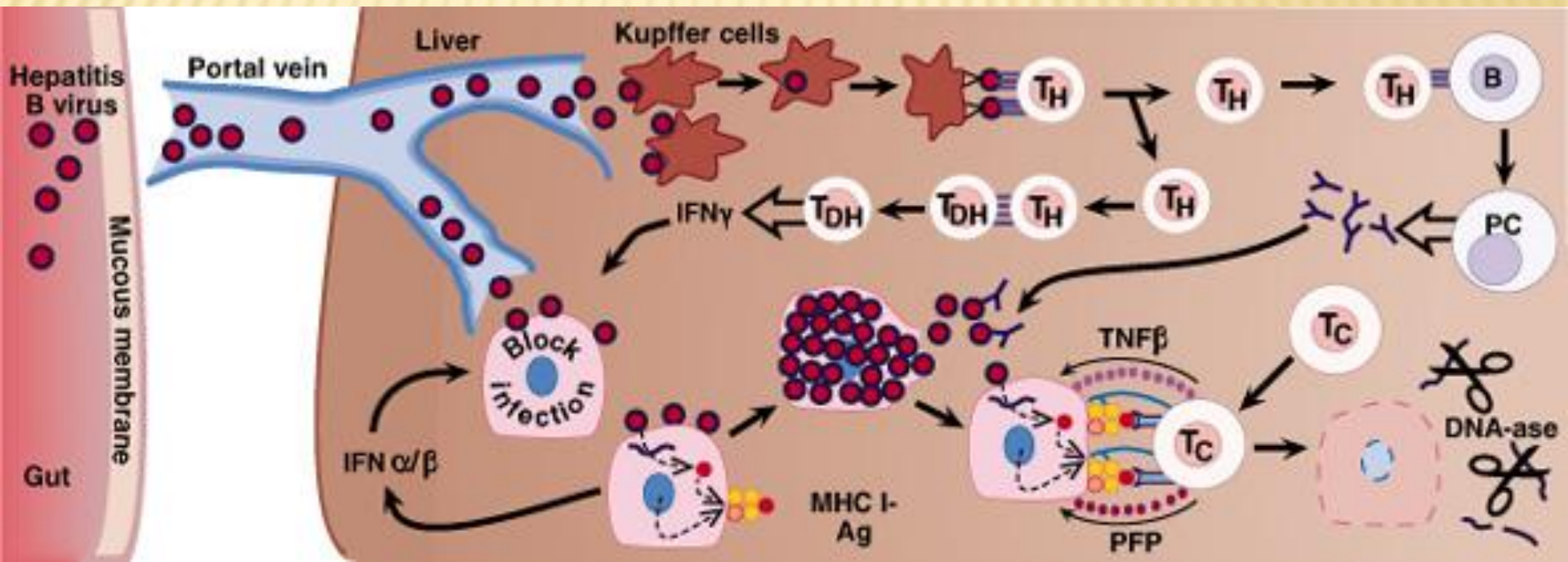
## Bacterias intracelulares



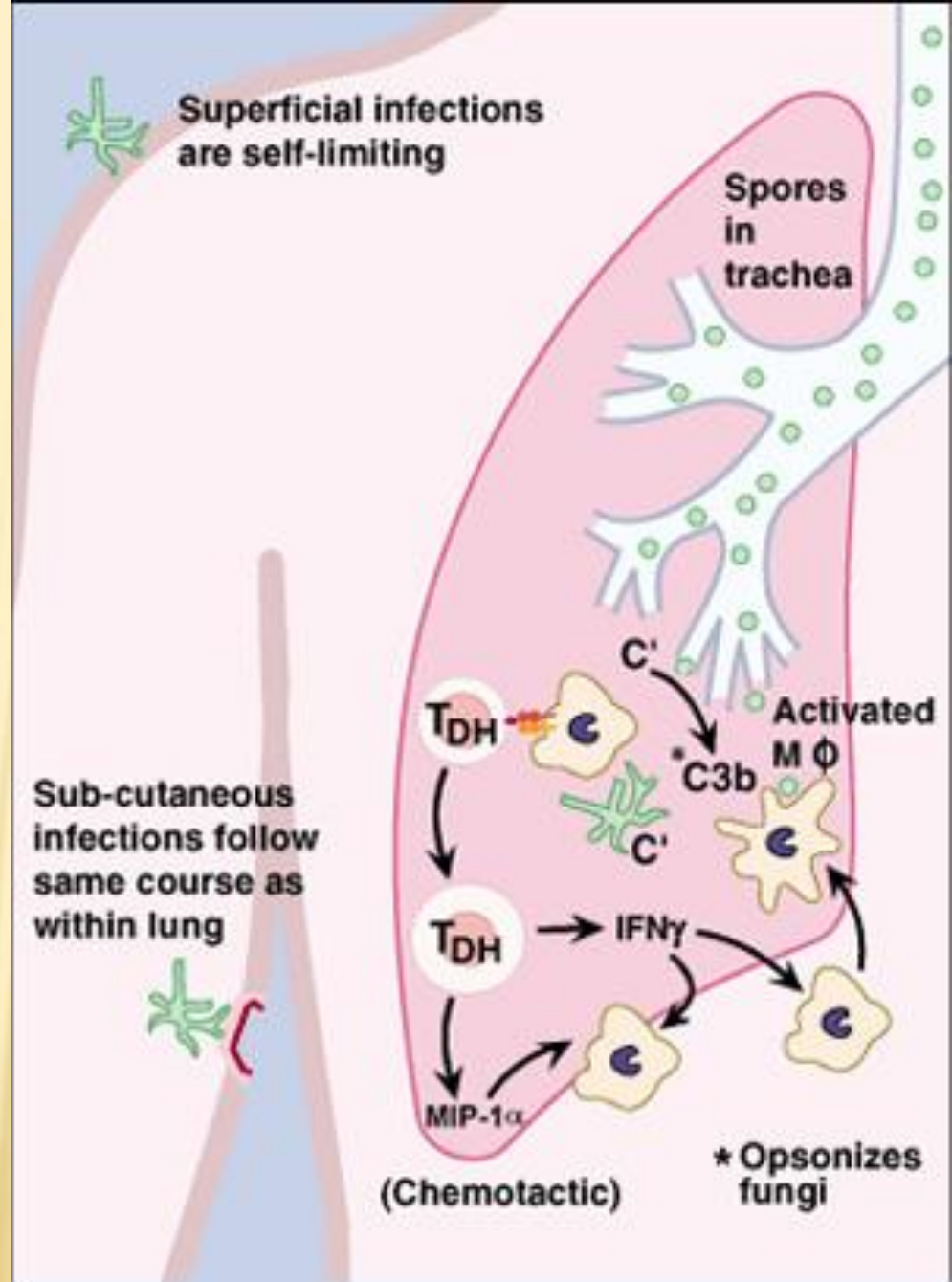
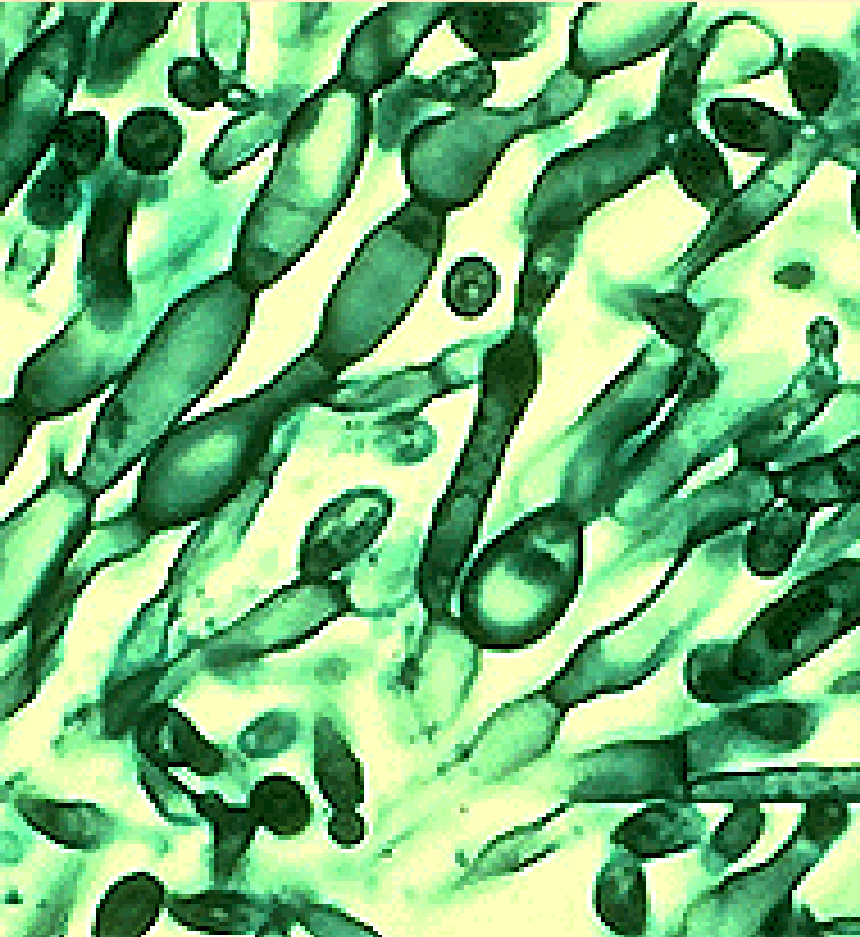




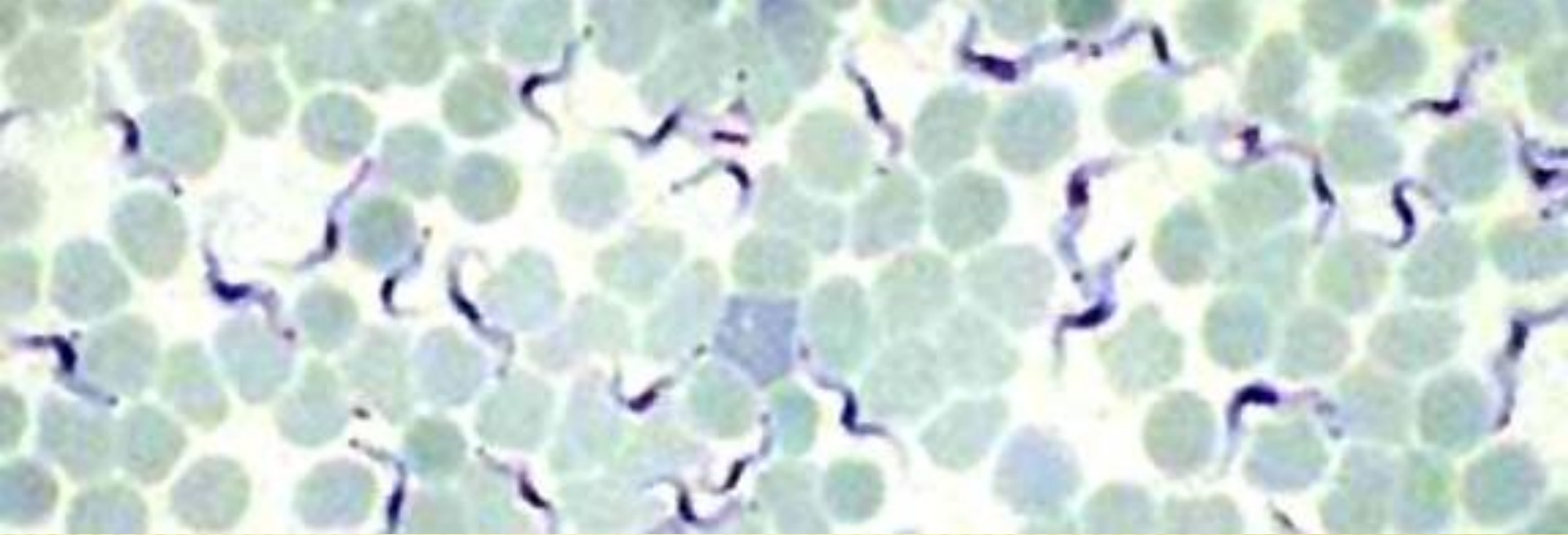
# Virus



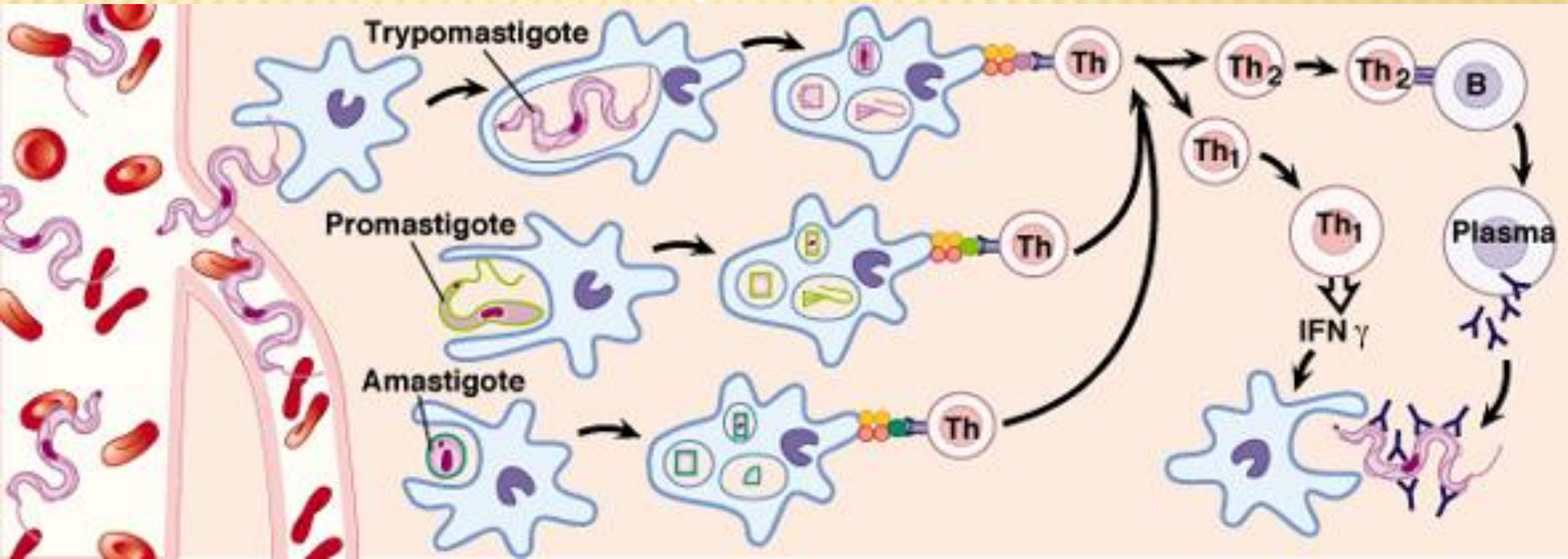
# HONGOS





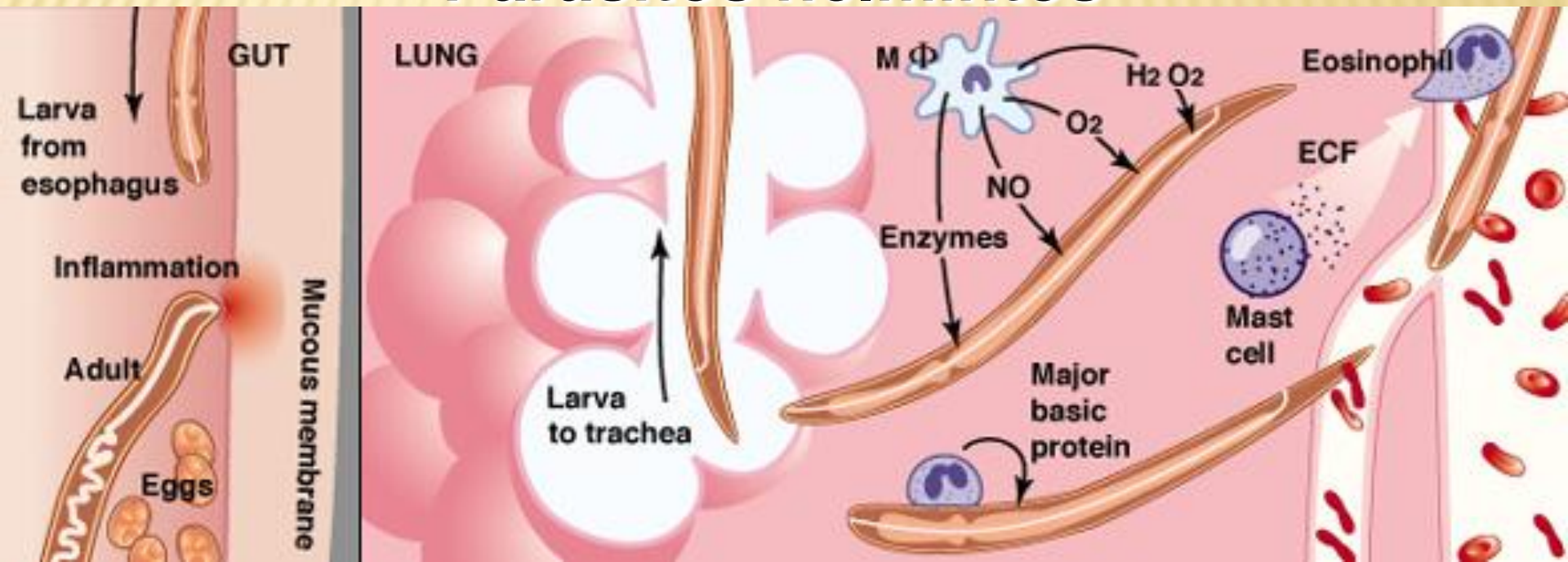


## Parásitos protozoos





# Parásitos helmintos



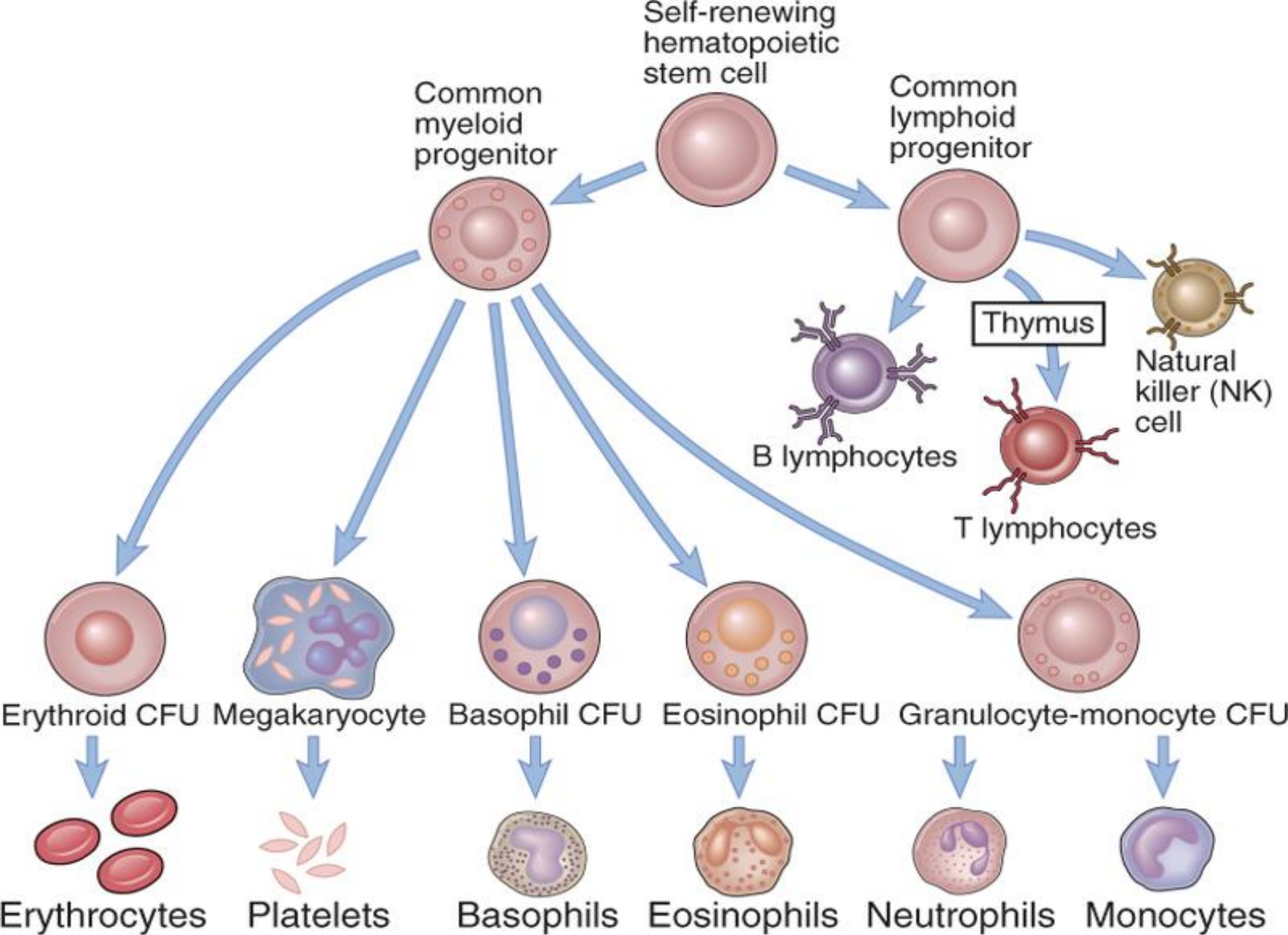


# Inmunodeficiencias primarias

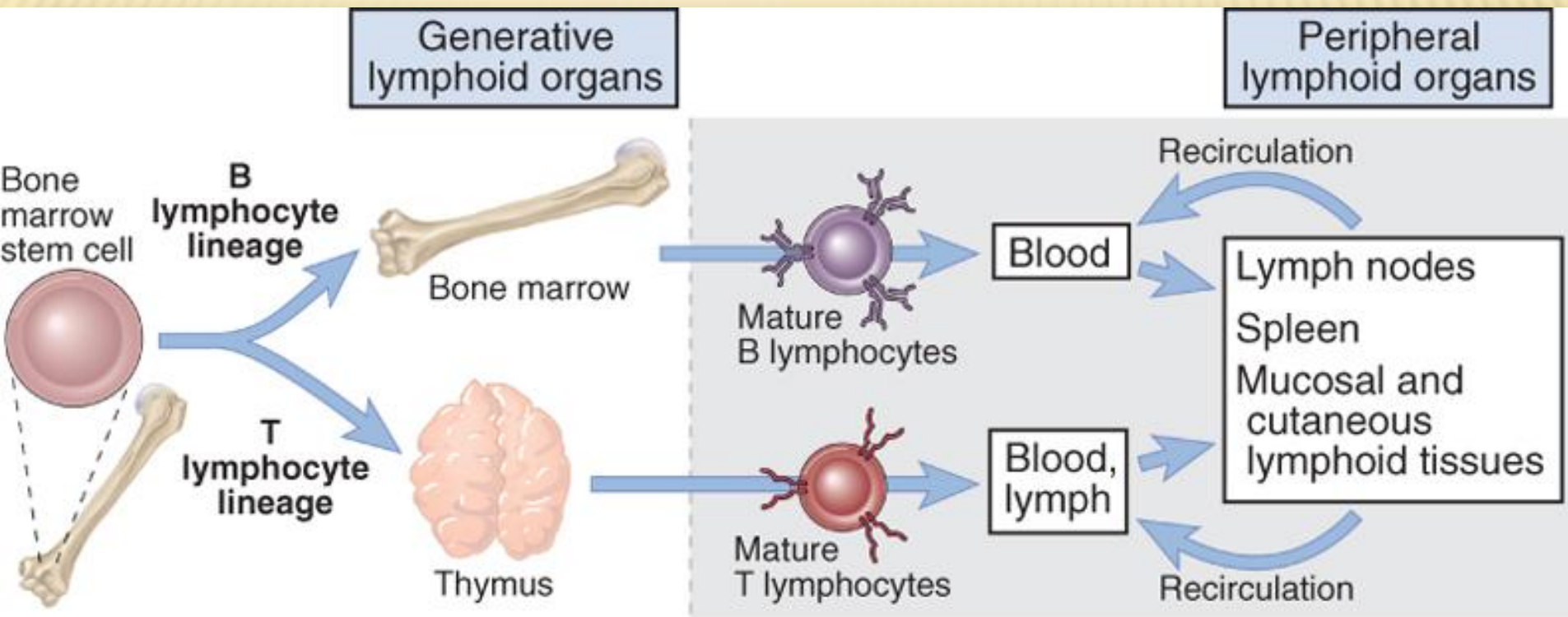
## DIEZ RAZONES PARA SOSPECHAR UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA



1. ocho o más infecciones al oído al año
2. dos o mas infecciones sinusales serias al año
3. dos o más meses con tratamiento antibiotico de poco efecto
4. dos o mas neumonias en un año
5. poco aumento de peso y crecimiento lento
6. formacion de abscesos en piel profunda u órganos
7. presencia de hongos en la boca (suciedad bucal) o en la piel en niños mayores de un año
8. necesidad de antibioticos intravenosos para superar infecciones
9. dos o más infecciones como meningitis, osteomielitis, celulitis o sepsis
10. una historia familiar de deficiencias inmunes primarias

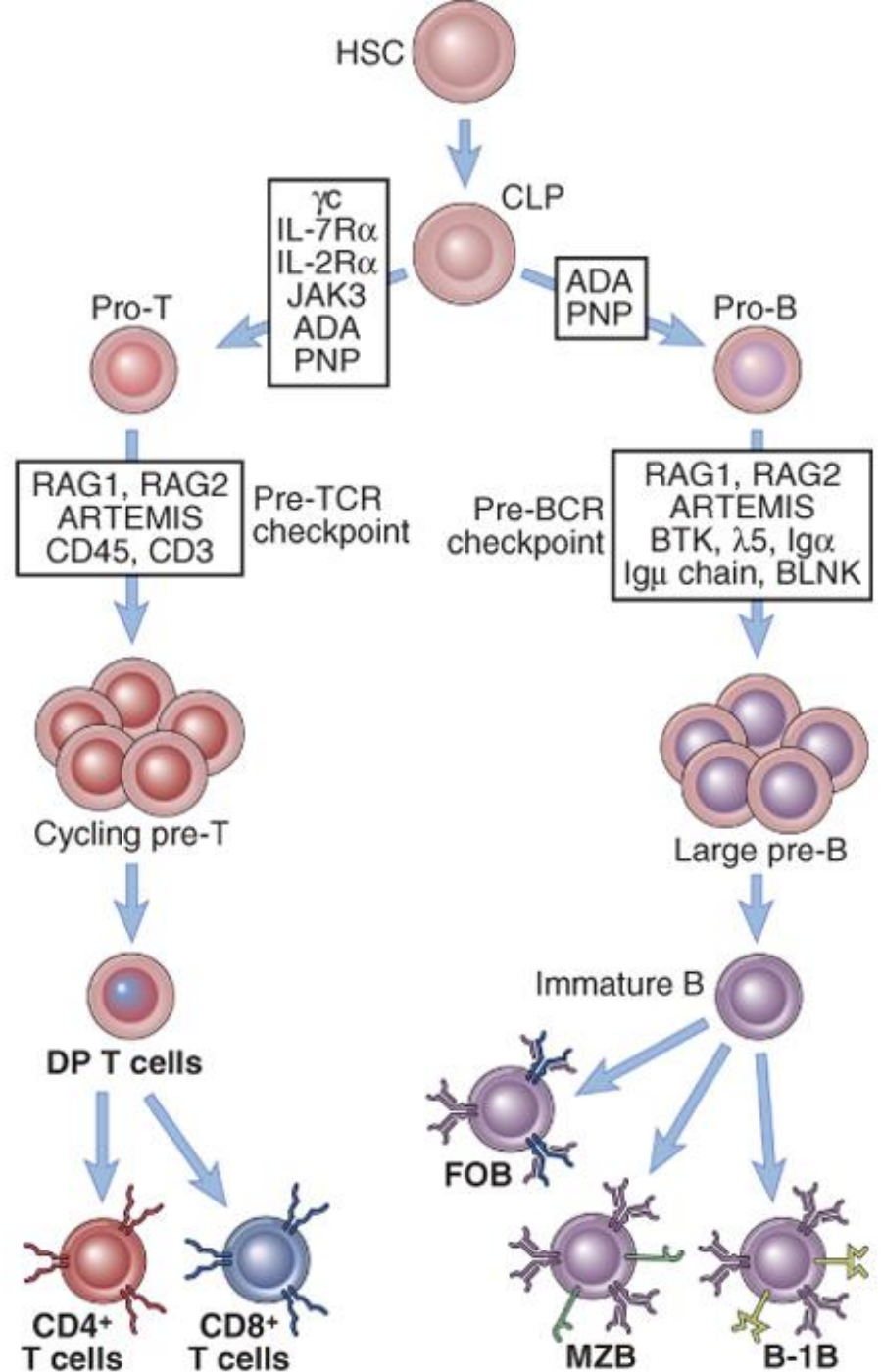






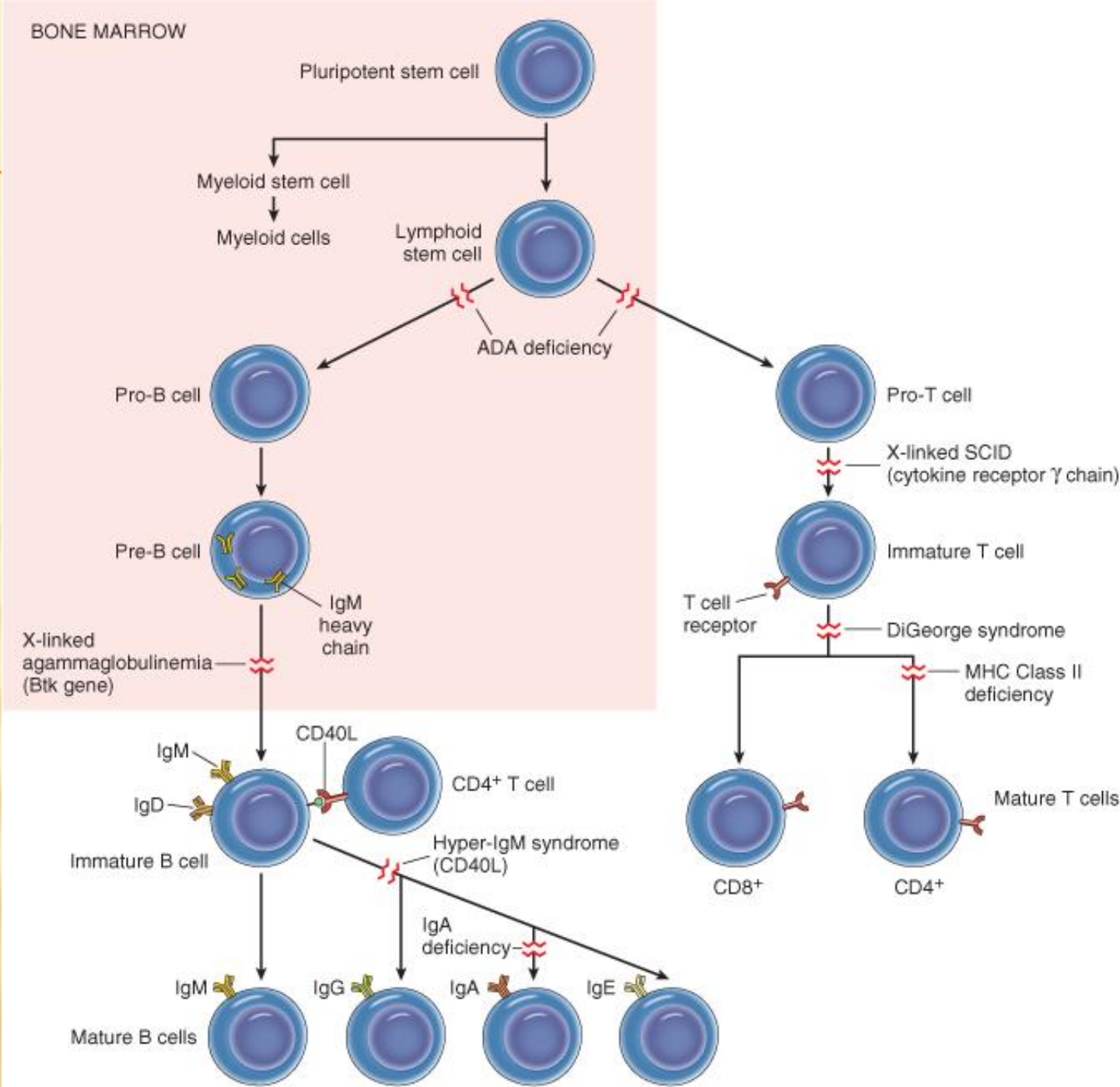
Defectos en el desarrollo y la maduración de linfocitos T y B

HSC: haematopoietic stem cell  
 CLP: common lymphoid progenitor  
 JAK3: Janus kinasa (señal citoquina)  
 ADA: adenosin desaminasa  
 PNP: purina nucleósido fosforilasa  
 RAG: gen activador de recombinasa  
 ARTEMIS: reparación de la recombinación V(D)J  
 BTK : tirosina kinasa de linfocitos B  
 BLNK: B cell linker protein (transductor)  
 FOB: Follicular B cell  
 MZB: Marginal zone B cell  
 B-1B: linfocitos B CD 5+

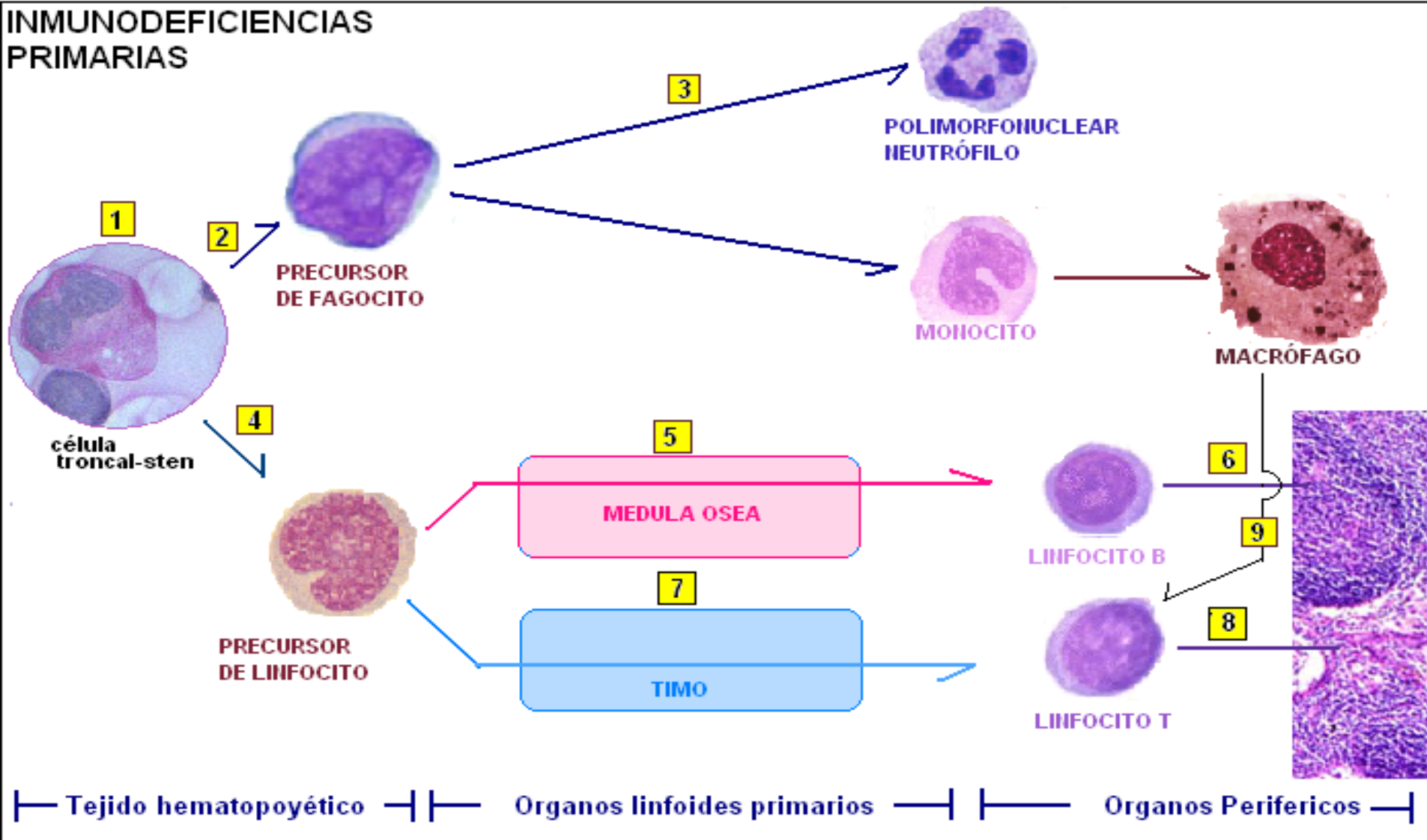




# LOS PRINCIPALES DEFECTOS EN LA MADURACIÓN DE LINFOCITOS T Y B



# INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS



- 1** = disgenesia reticular **2** defectos funcionales: enfermedad granulomatosa crónica, Chediak-Higashi,  
**3** = leucopenia hereditaria, síndrome leucocito flojo, **4** = inmunodeficiencia combinada severa SCID  
**5** = agamaglobulinemia ligada a X o enfermedad de Bruton **6** = diversas deficiencias de anticuerpos  
**7** = aplasia (Di George) o hipoplasia (Nezelov) tímica **8** = deficiencias de linfoquinas  
**9** = disfunción T B debido a defecto en macrófago o Síndrome de Wiskott-Aldrich

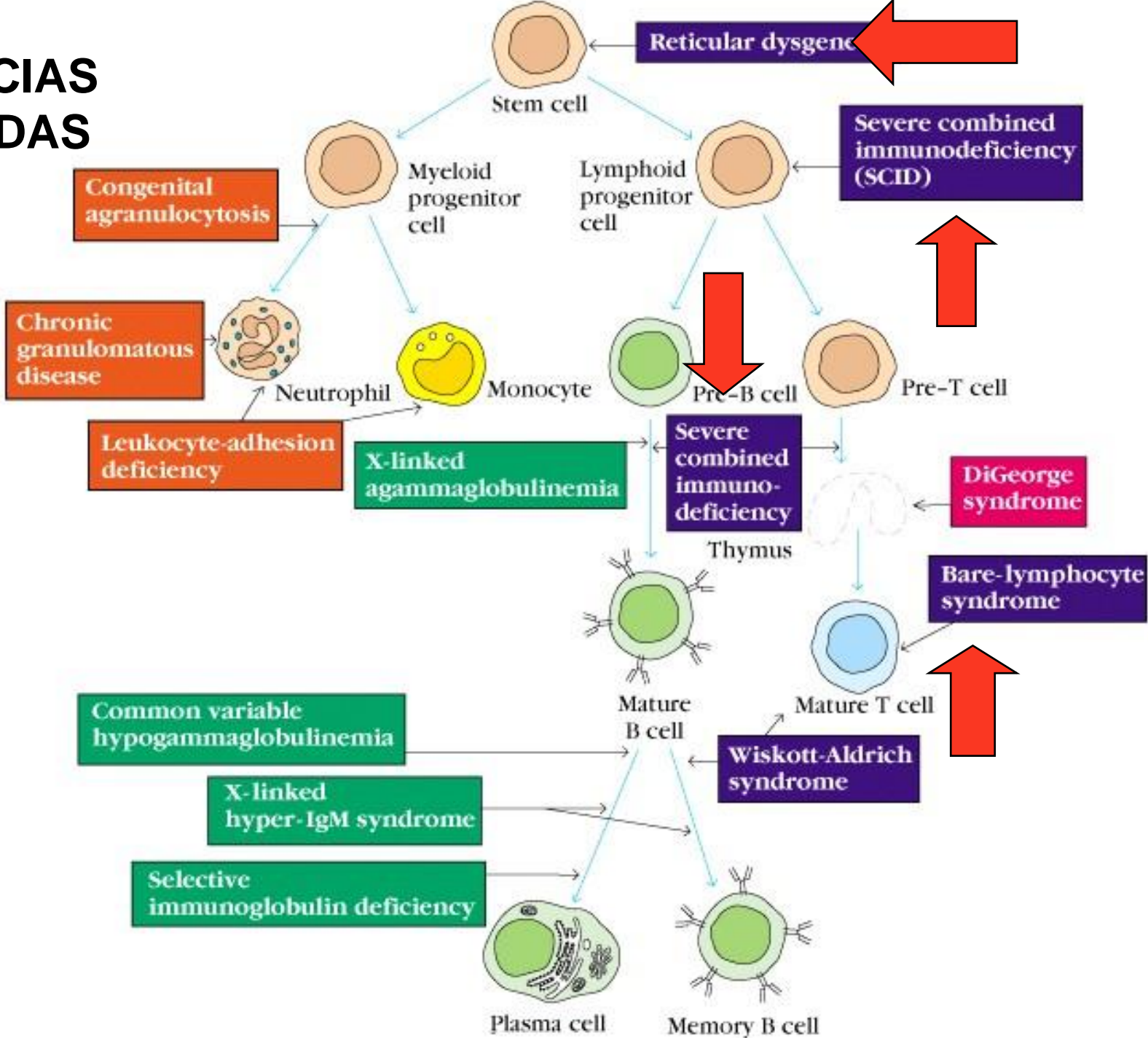


A microscopic image showing a dense population of lymphocytes. The cells are stained, likely with hematoxylin and eosin (H&E), showing their characteristic large, round nuclei with prominent nucleoli and scant cytoplasm. The cells are arranged in a somewhat disorganized pattern, typical of a lymphoid tissue section.

# 1. Principales Defectos en la maduración de linfocitos



# DEFICIENCIAS COMBINADAS





# DEFICIENCIA COMBINADA SEVERA (SCID)

Disease/syndrome	Circulating		CMI	Serum Ig	Defect	Inheritance
	T cells	B cells				
Reticular dysgenesis	none	none	none	none	no leukocyte stem	unknown
SCID--Swiss type	none/low	none/low	none	low/none	defective RAG-1,2	AR*
SCID--ADA defect	none/low	normal/low	none	low/none	ADA deficiency	AR
SCID--bubble boy disease	low	normal	none	low/none	IL-2R $\gamma$ chain deficiency	X-linked
SCID--Zap-70 defect	elevated (low CD8 <sup>+</sup> )	normal	none	none/low	ZAP-70 deficiency	AR
Bare lymphocyte	normal/low	normal	low DTH	low	absent MHC-I &/or II	AR

\*AR = autosomal recessive

CMI: cell mediated immunity; RAG: gen activador de recombinasa;  
 ADA: adenosin desaminasa

# DESARROLLO LINFOCITOS T

---

## ✘ Eventos en la maduración:

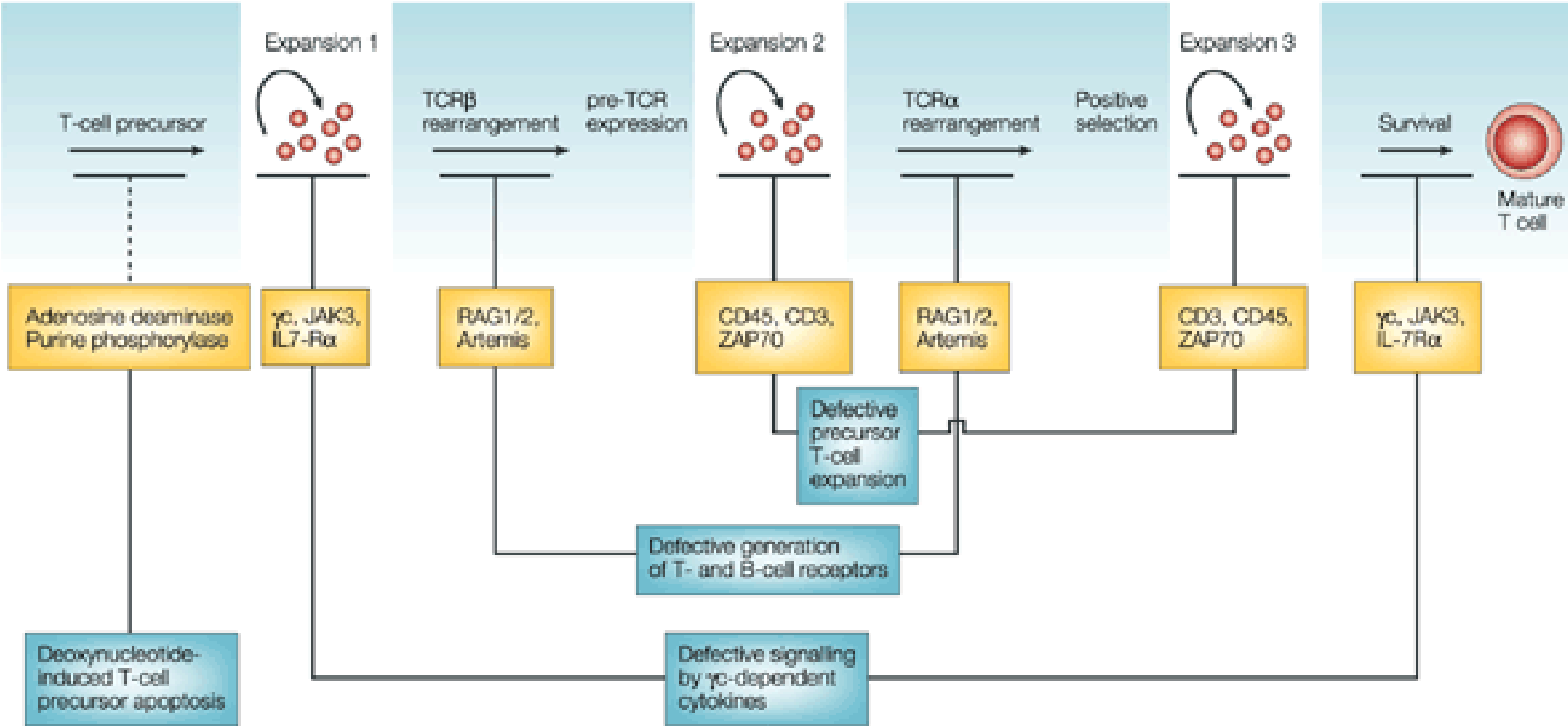
- ✘ Recombinación V(D)J
- ✘ Expresión de pre receptor TCR y expansión clonal
- ✘ Selección positiva y negativa

## ✘ Moléculas requeridas:

- ✘ Cadena  $\gamma$  de receptor de varias citoquinas
- ✘ Janus kinasa 3 (JAK3)
- ✘ Cadena  $\alpha$  de receptor de IL-7
- ✘ Adenosindeaminasa
- ✘ Gen activador de recombinación RAG 1 y 2

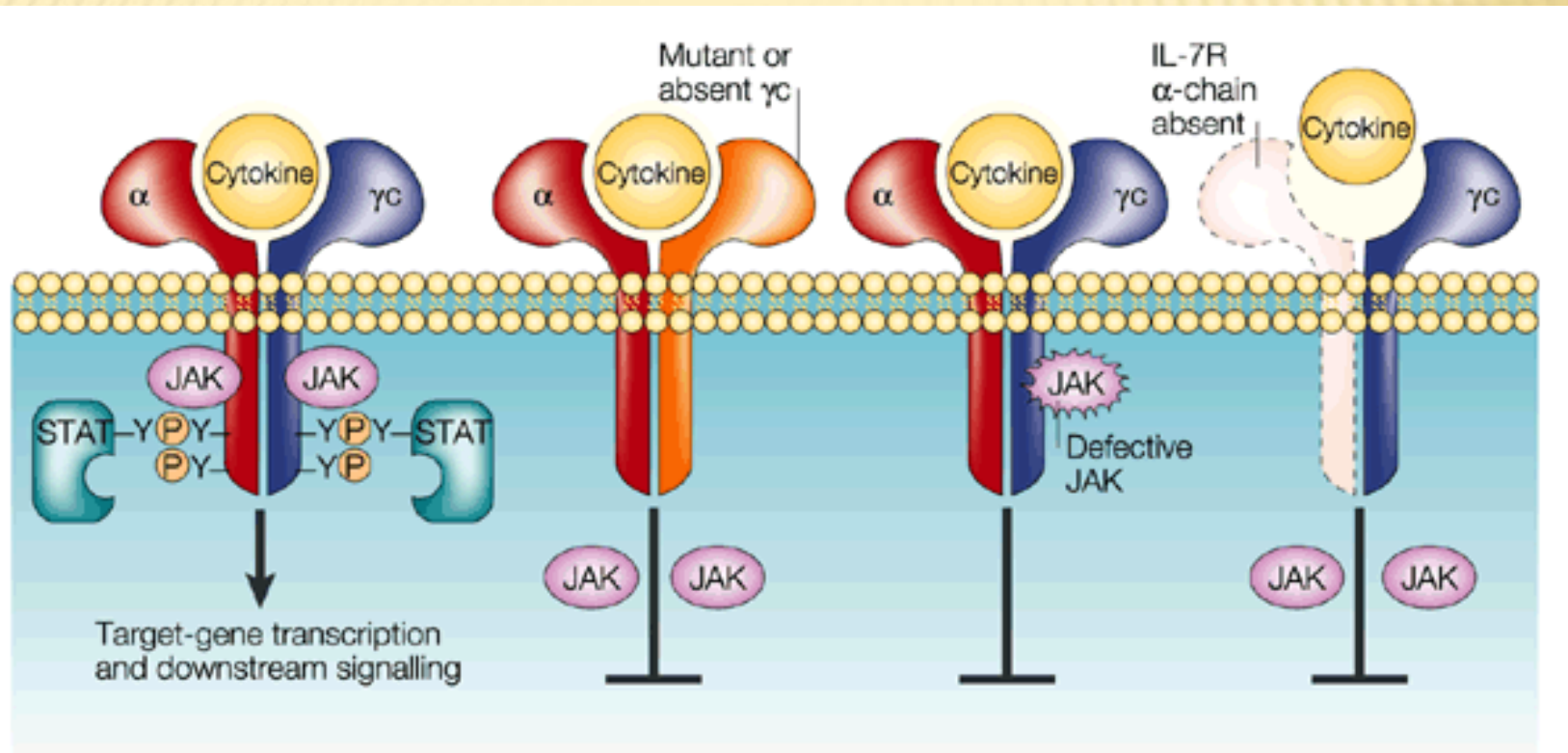


# DEFECTOS EN MADURACIÓN DE LINFOCITOS T EN SCID



## SCID por

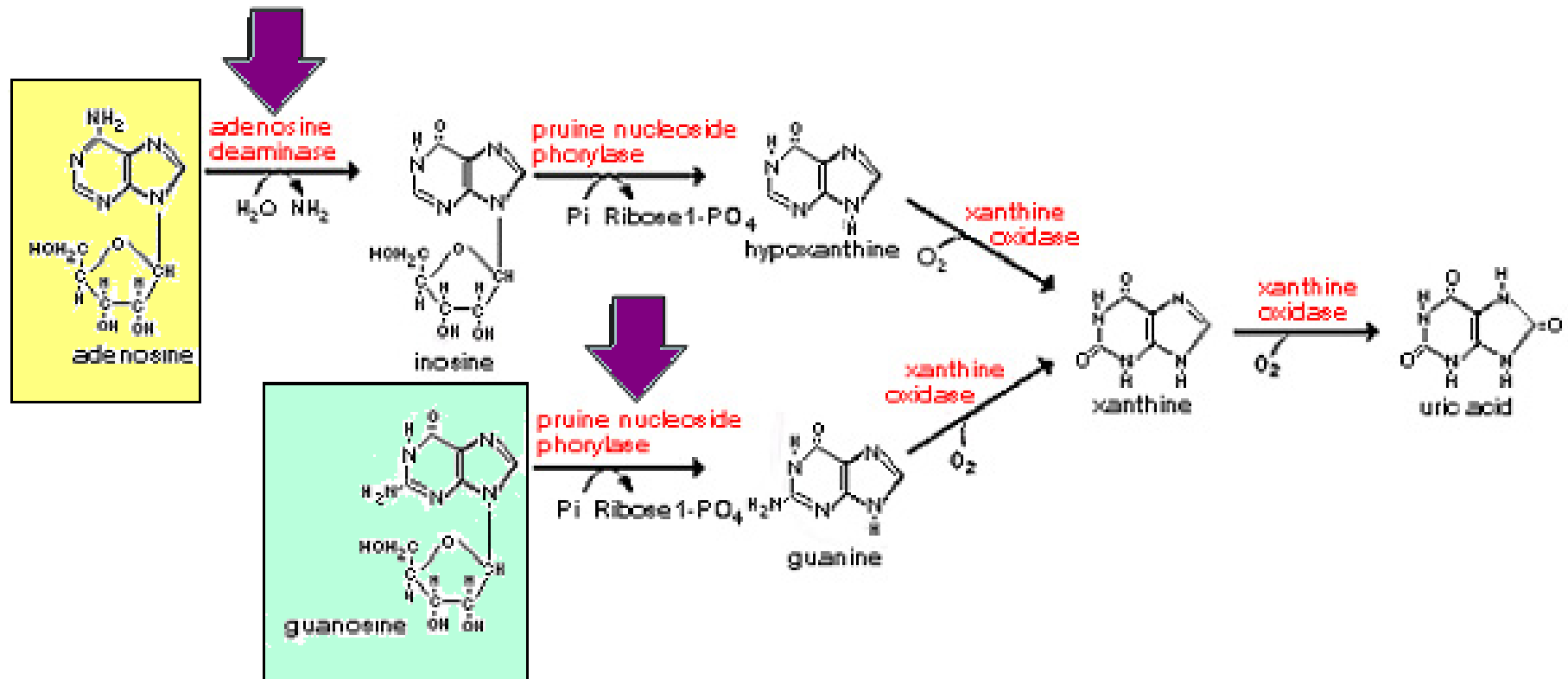
- ausencia de cadena  $\gamma$  en receptores de citoquinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21.
- defecto en la proteína transductora JAK
- Ausencia de cadena  $\alpha$  de receptor para IL-7





# SCID = inmunodeficiencia combinada severa

## Defectos asociados con el metabolismo de las purinas



Deficiencia de

**Adenosina deaminasa** y **purina nucleosido fosforilasa**

# SCID

**Ligada a X**

**50% de los  
casos**

**El niño de la  
burbuja: David  
Vetter**

**1979**

**Deficiencia en la  
cadena y común a  
receptores de  
citoquinas.**







BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE ARCHIVES



BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE ARCHIVES



NASA JOHNSON SPACE CENTER



BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE ARCHIVES

# DAVID PHILLIP VETTER

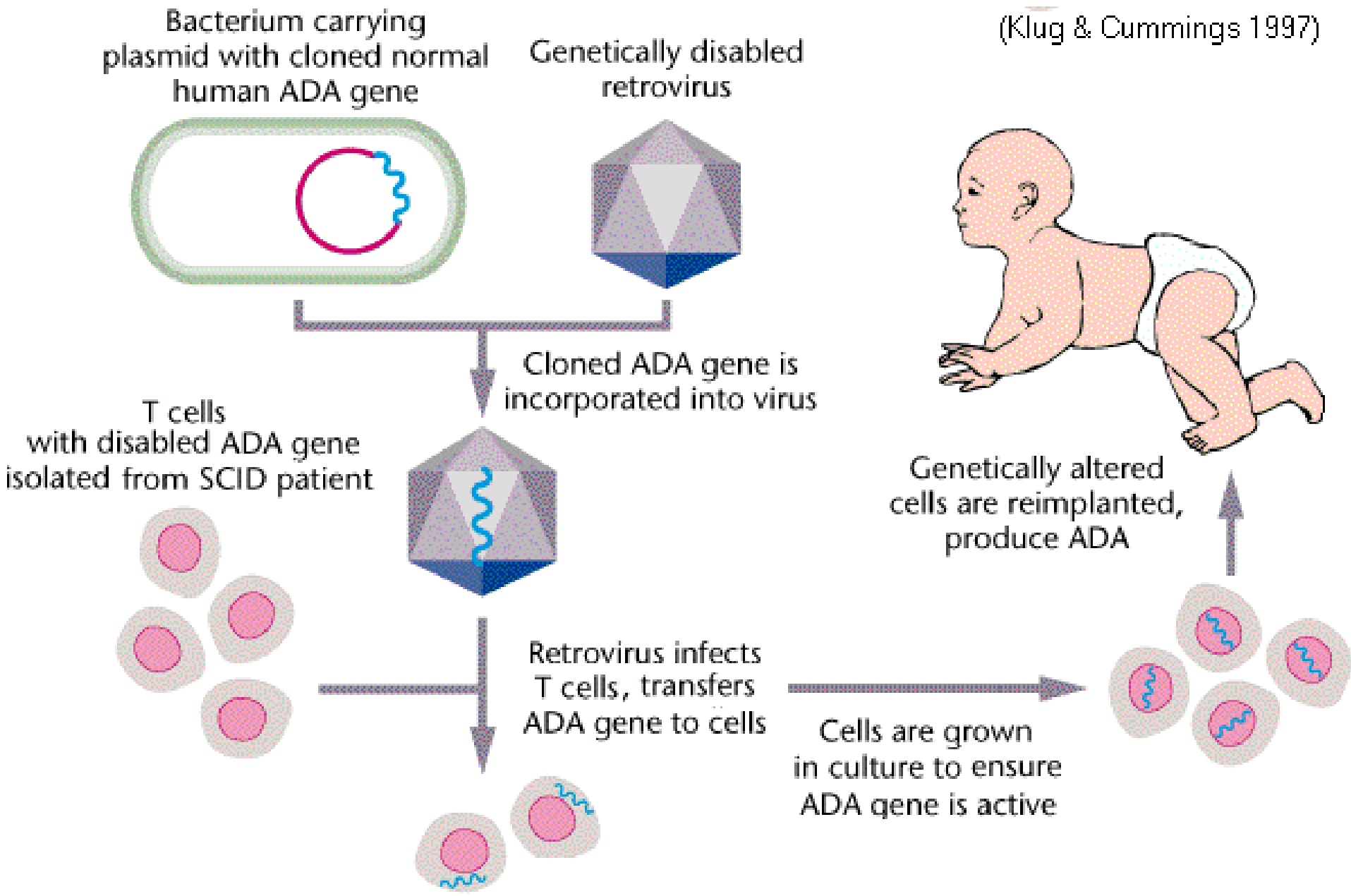
(21 SEPTIEMBRE 1971 A 22 FEBRERO 1984)

- ✘ Recién nacido es introducido a una capsula plástica estéril.
- ✘ Octubre 1983, recibe trasplante médula ósea de su hermana.
- ✘ Diciembre 1983 desarrolla una infección y enferma gravemente.
- ✘ Infección incurable con el virus de Epstein-Barr presente en las células de médula donadas por su hermana.
- ✘ virus de Epstein-Barr ocasiona un cáncer en linfocitos B,
- ✘ David muere en enero de 1984.



# Terapia Génica en SCID

(Klug & Cummings 1997)



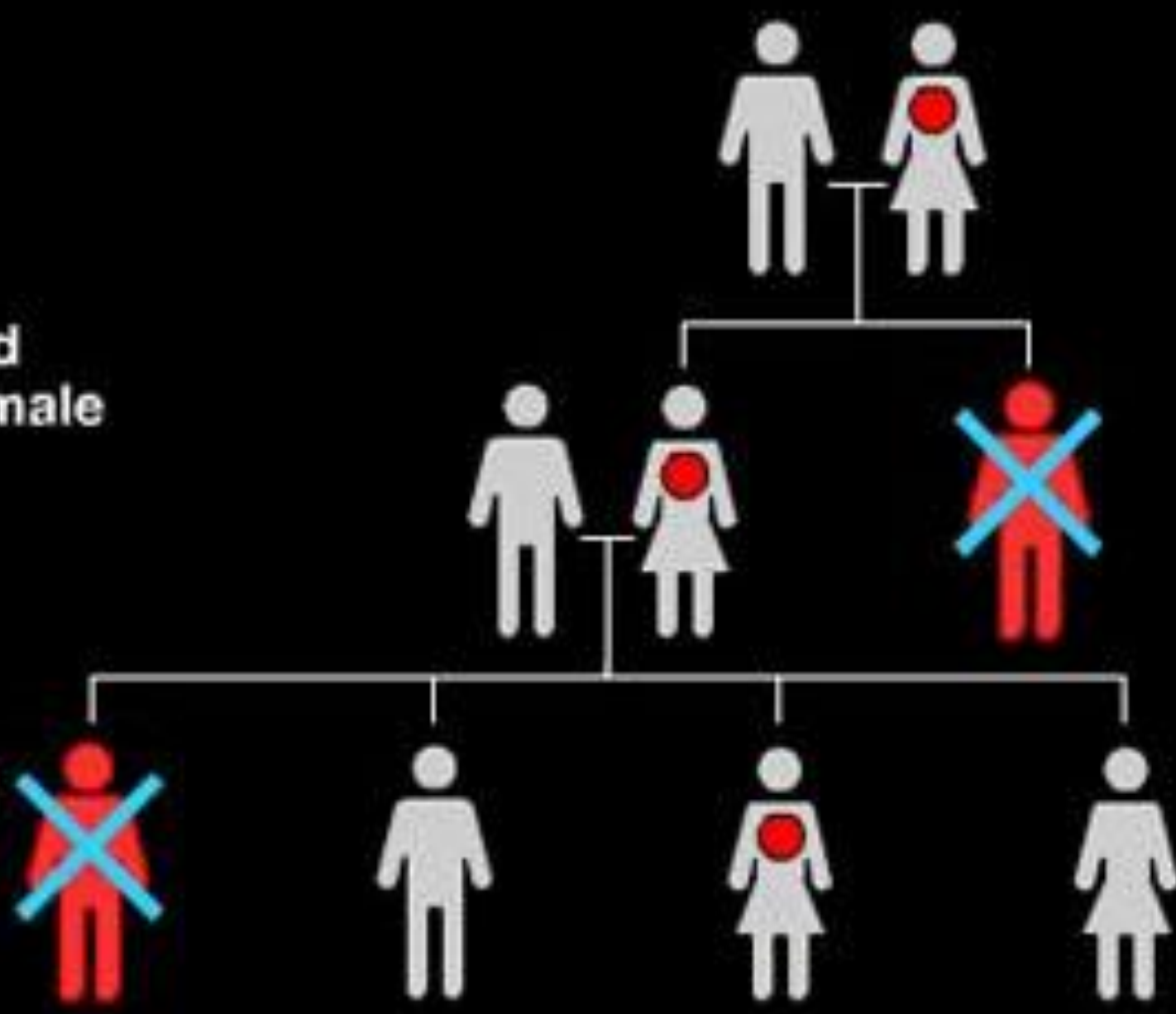
# TERAPIA GÉNICA



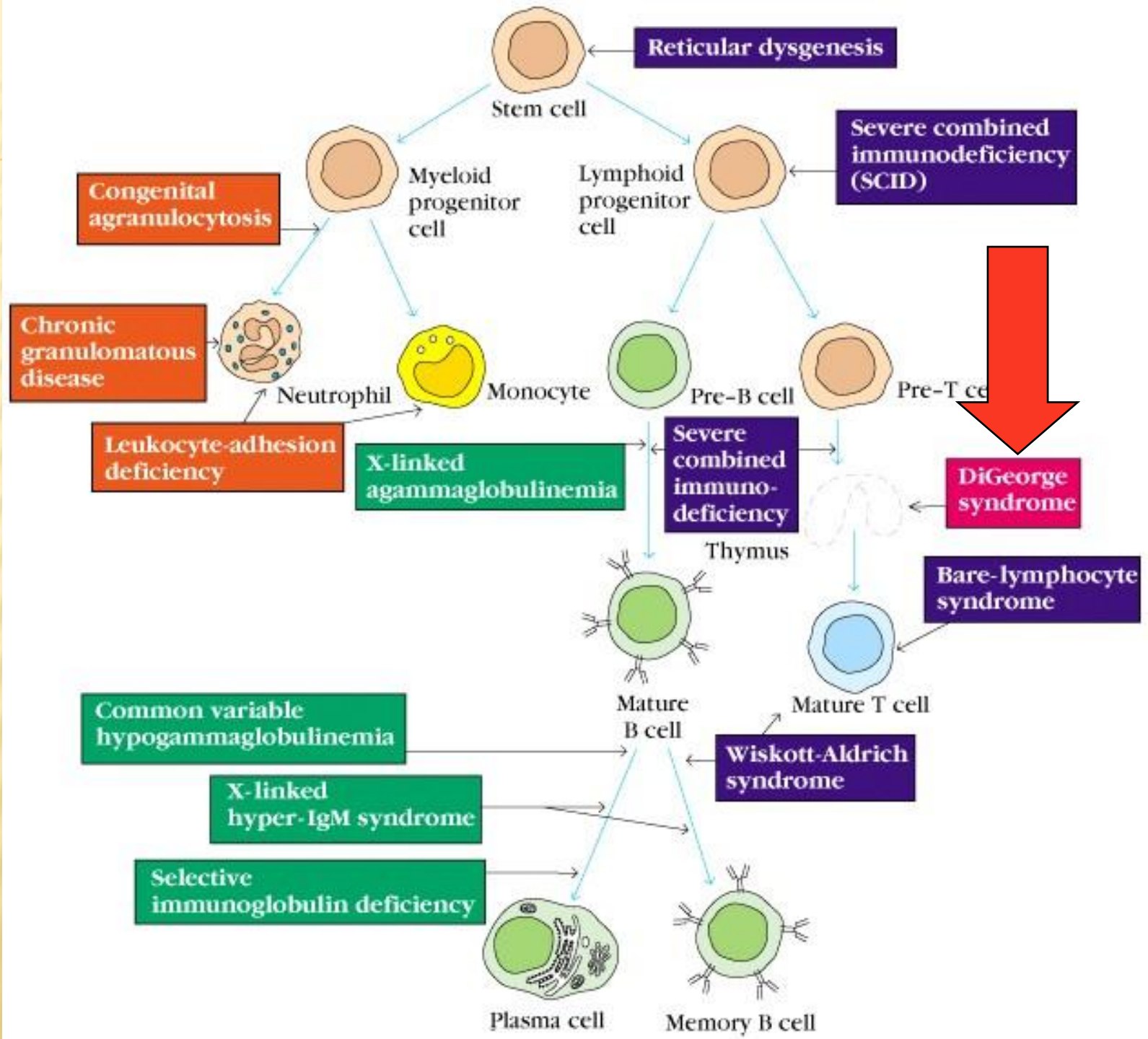
- ✘ El 14 de septiembre de 1990, se introdujo células de médula ósea, tratadas por ingeniería genética, en la vena del brazo de Ashanti de Silva de 4 años . Ashanti de Silva, que sufría de SCID, fue inicialmente tratada con la enzima ADA fabricada en bovinos y fue la primera paciente en recibir terapia génica exitosa.



-  male
-  female
-  unaffected carrier female
-  affected male
-  affected male - deceased

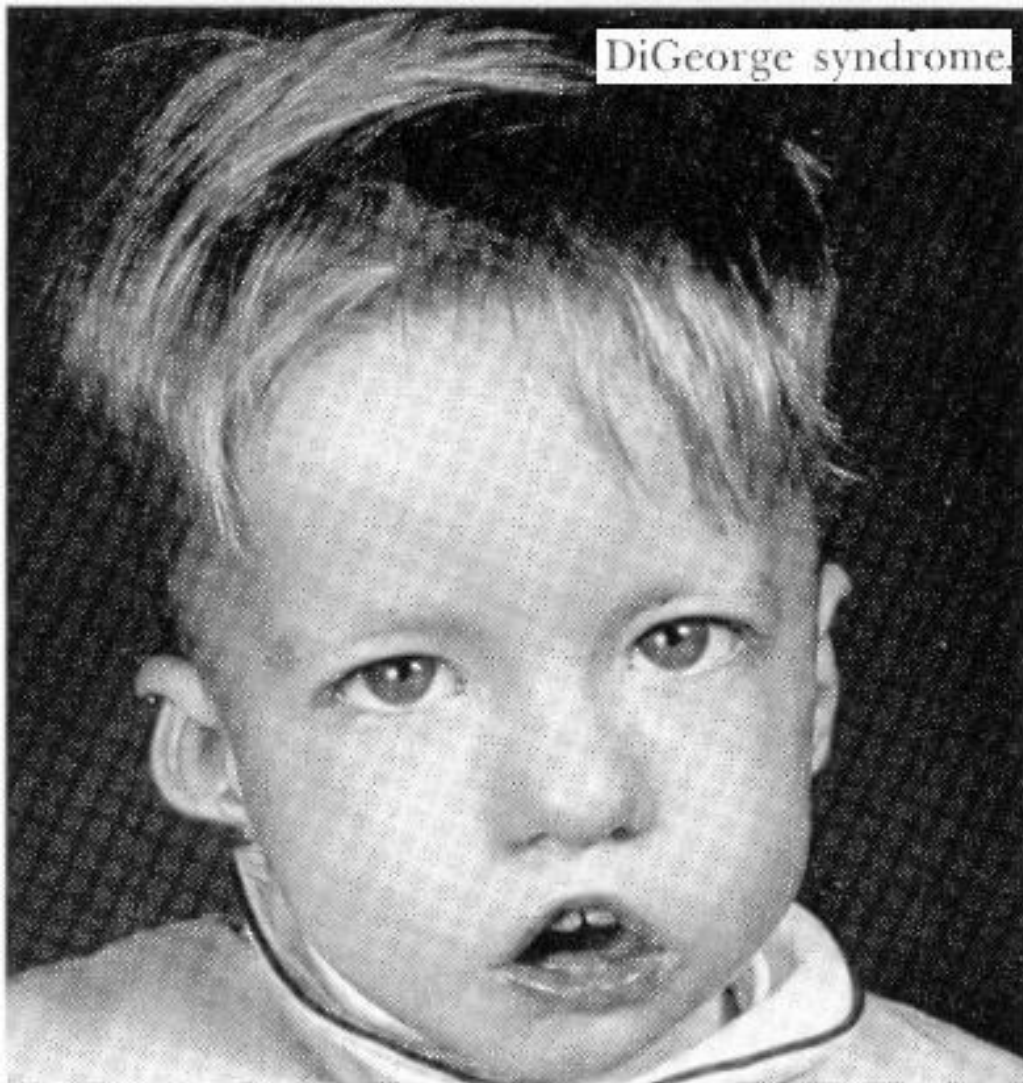


**SCID**





# SINDROME DE DI GEORGE



- ✘ **Aplasia Tímica**
  - ↓  
respuesta  
celular
  - ↓  
respuesta  
humoral Ag TD

# SINDROME DE DI GEORGE

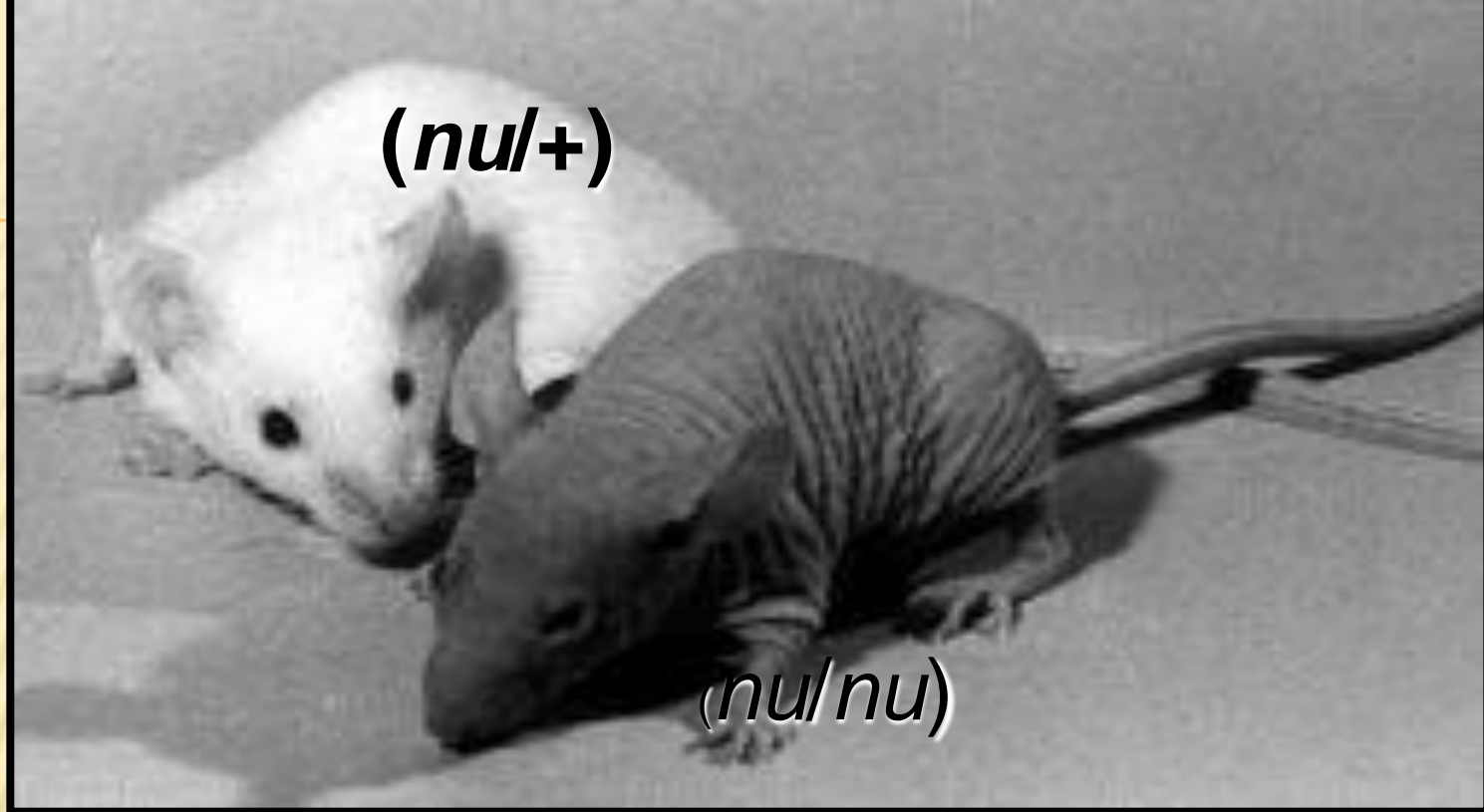
---

- ✘ Desarrollo defectuoso del timo (hipoplasia o agenesia) y paratiroides
- ✘ Deleción en el cromosoma 22
- ✘ Distintos grados de severidad
- ✘ Falta de linfocitos T
- ✘ Infecciones por micobacterias, hongos y virus





RATÓN "NUDE" -APLASIA TIMICA-



**Respuesta humoral**



**Respuesta celular citotóxica**



**Respuesta DTH**



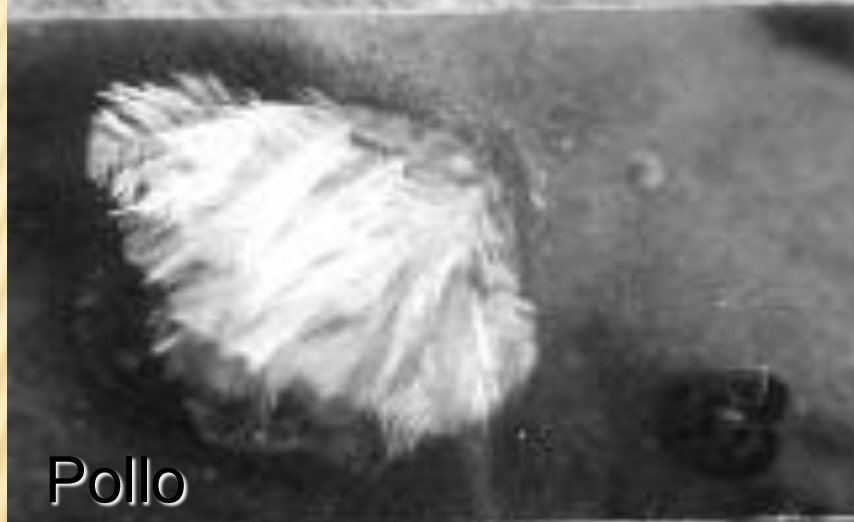
**El ratón nu / nu acepta trasplantes de piel de :**



**Humano**



**Gato**



**Pollo**



**Camaleón**

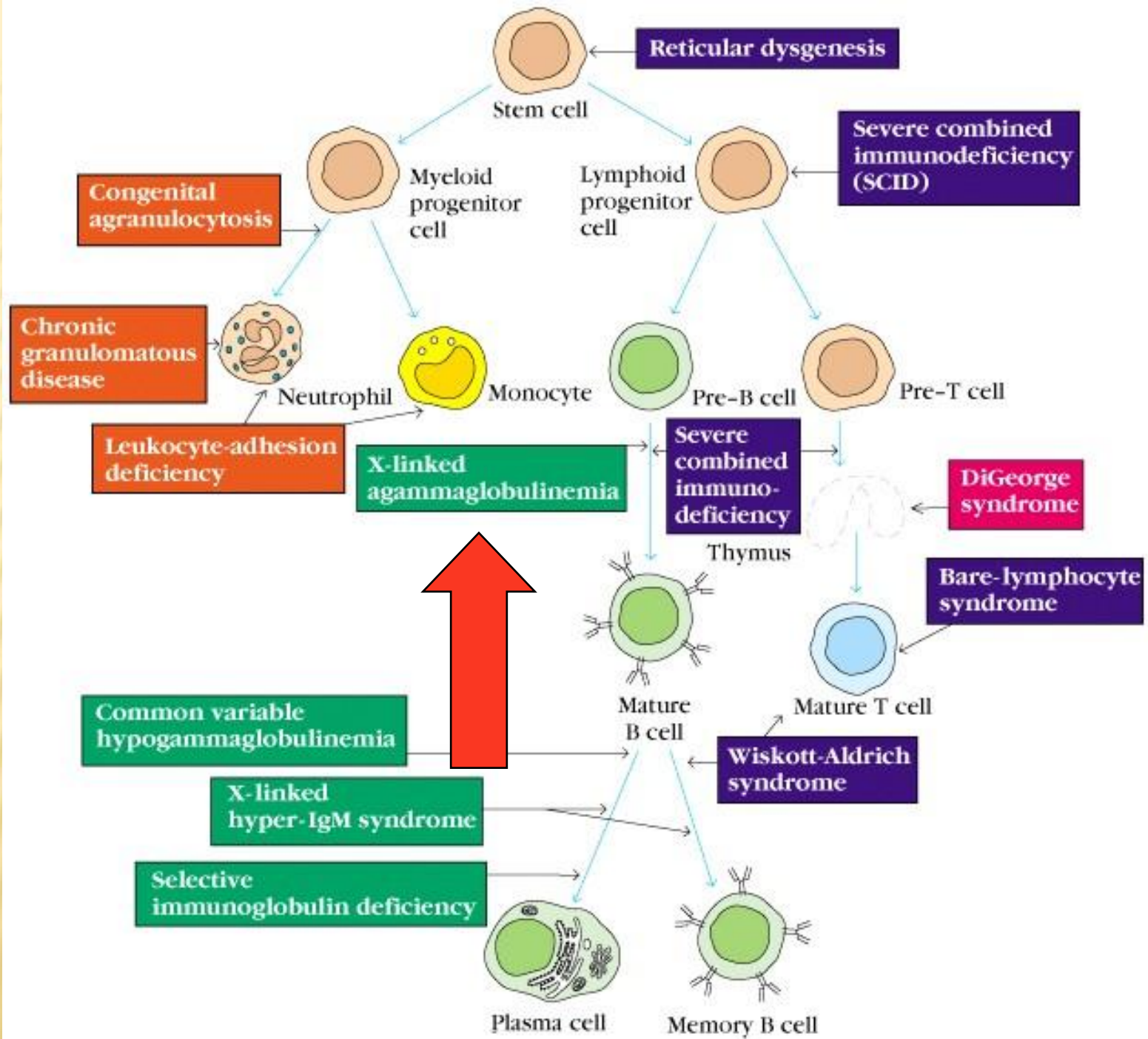


**Lagartija**



**Sapo**





# AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA A X O ENFERMEDAD DE BRUTON

---

- ✗ Defecto en maduración de linfocitos B
- ✗ Mutación o delección del gen que codifica la tirosina cinasa de linfocitos B
- ✗ Paso de pre B a B en M.O. interrumpido
- ✗ No tienen anticuerpos
- ✗ No hay folículos no centros germinales
- ✗ Infecciones a repetición
- ✗ Se tratan con inyecciones de  $\gamma$ -globulina



# AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA A X

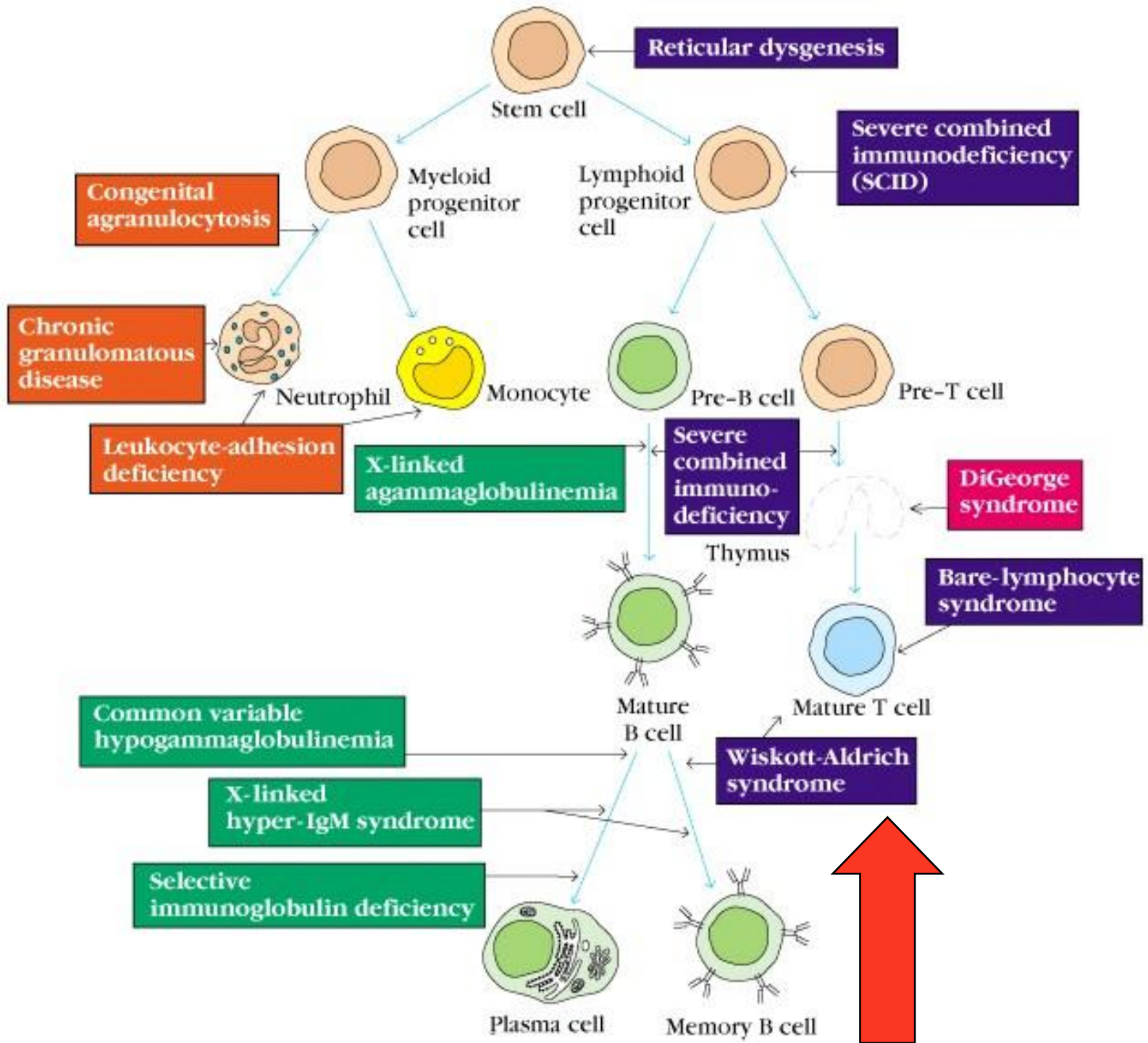
---

## Infecciones

- × Sinusitis
- × Rinitis
- × Piodermia
- × Conjuntivitis
- × Osteomielitis
- × Meningitis
- × Sepsis
- × Bronquitis
- × Neumonía

## Se asocia a

- × Alt. Gastrointestinales
- × Falla del crecimiento
- × Artritis reumatoide juvenil
- × Anemia autoinmune
- × Glomerulonefritis
- × Dermatomiositis
- × Cáncer



# SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

668 CLINICAL APPLICATIONS OF IMMUNOLOGY



A

B

*Figure 22-10.* Wiskott-Aldrich syndrome. *A*, Eczematoid lesions in a four-year-old boy. *B*, Purpuric lesions in a six-year-old boy.

- ✗ Trombocitopenia
- ✗ Eczema
- ✗ Infecciones recurrentes (otitis media)
- ✗ Cáncer linfoproliferativo

Baja IgM

Alta IgG e IgE

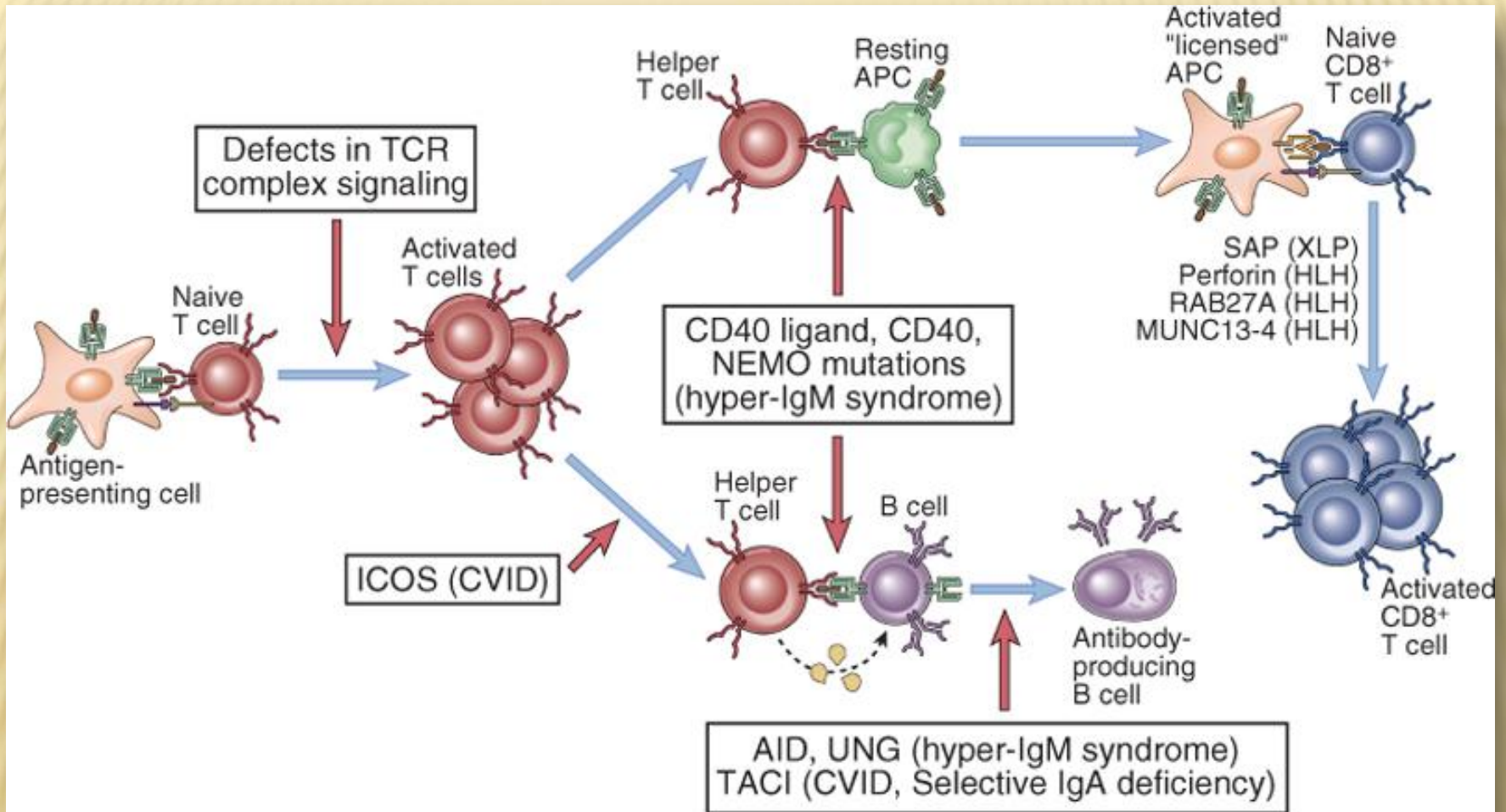
Baja inmunidad celular





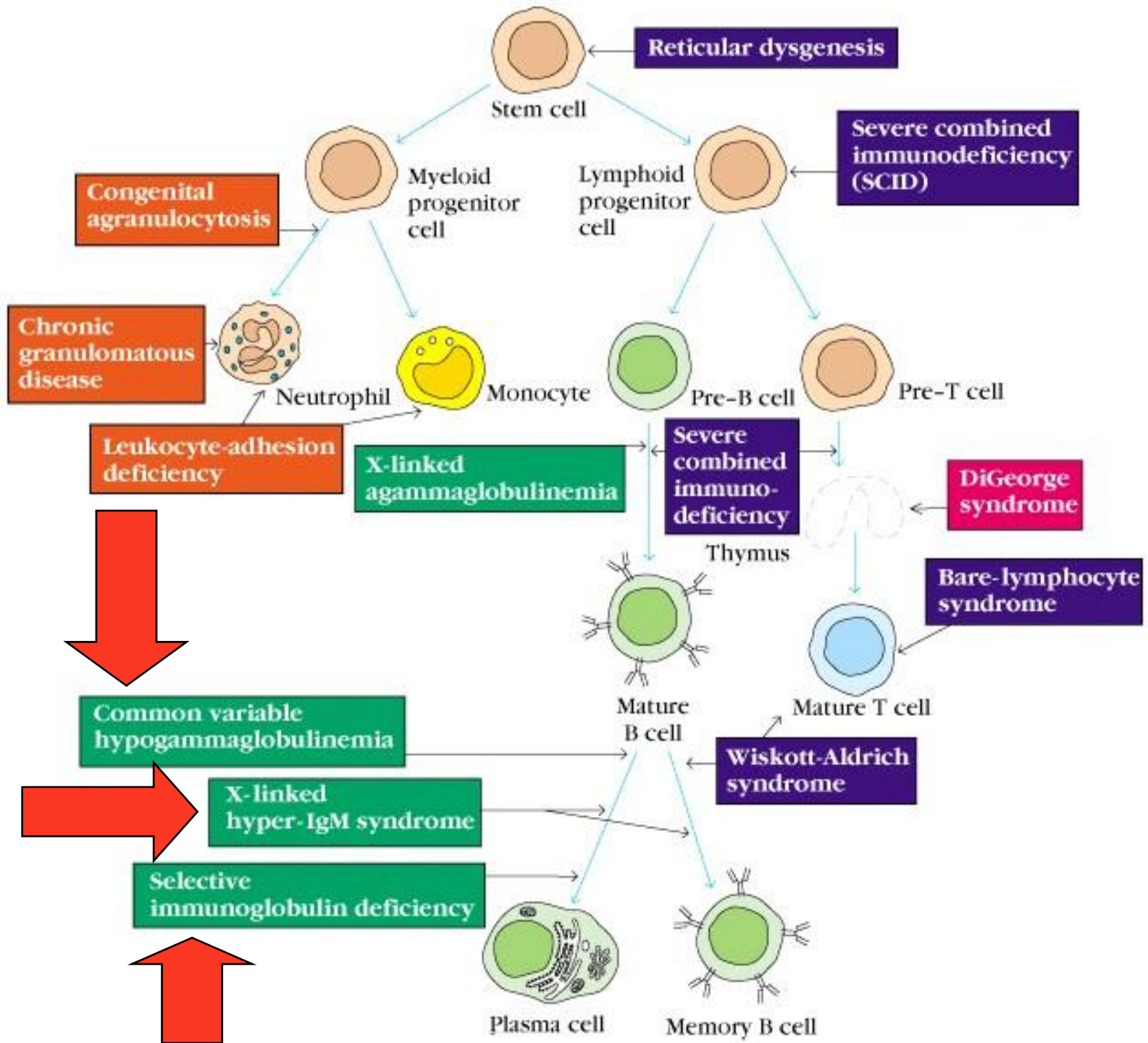
## **2. Defectos en la activación linfocitaria**

# DEFECTOS EN SU ACTIVACIÓN Y FUNCIÓN



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

ICOS estimula producción de la citoquina reguladora IL-10; NEMO : regulación transcripcional;  
SAP: serum amyloid protein; HLH Hemophagocytic lymphohistiocytosis





# DEFECTOS EN LA ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS


Deficiencias selectivas del isotipo de Ig	Ej. Def. Ig A o Ig G3 + infecciones	↓ linfocitos Th alt.genes Ing
Síndrome de hiper IgM ligado a X	↓ activación de linfocito B	Mutación del ligando de CD40
Inmunodeficiencia variable común	↓ Varios isotipos de Ing	???
Expresión defectuosa de MHC II	↓ inm humoral ↓ inm celular	Def. factores de transcripción de genes MHC

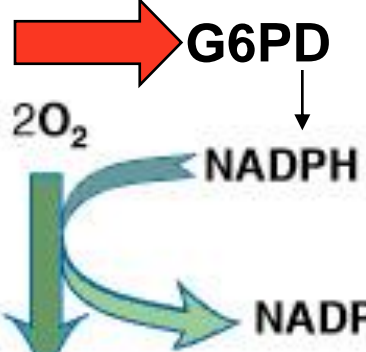
# **3. Trastornos de la inmunidad innata**

Enfermedad graulomatosa crónica	↓ producción de radicales libres derivados del O <sub>2</sub>	Mutación en gen de la oxidasa
Deficiencia de la adhesión de leucocitos-1 o LAD	↓ integrinas $\beta$ en leucocitos y endotelio	Mutaciones en el gen de cadenas $\beta$
Deficiencia de la adhesión de leucocitos-2	↓ ligandos de selectinas endoteliales	Mutaciones del gen GDP
Síndrome de Chediak - Higachi	Defecto de lisosomas de PMNn, Mo y CD	Mutación de gen ?????

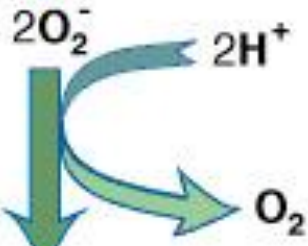


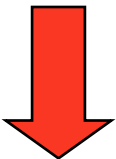
# Enfermedad Granulomatosa Crónica

  
NADPH oxidases

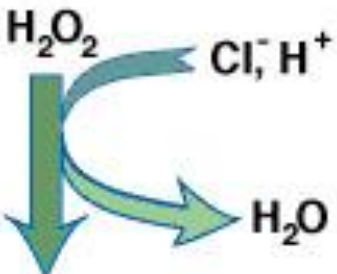


spontaneous

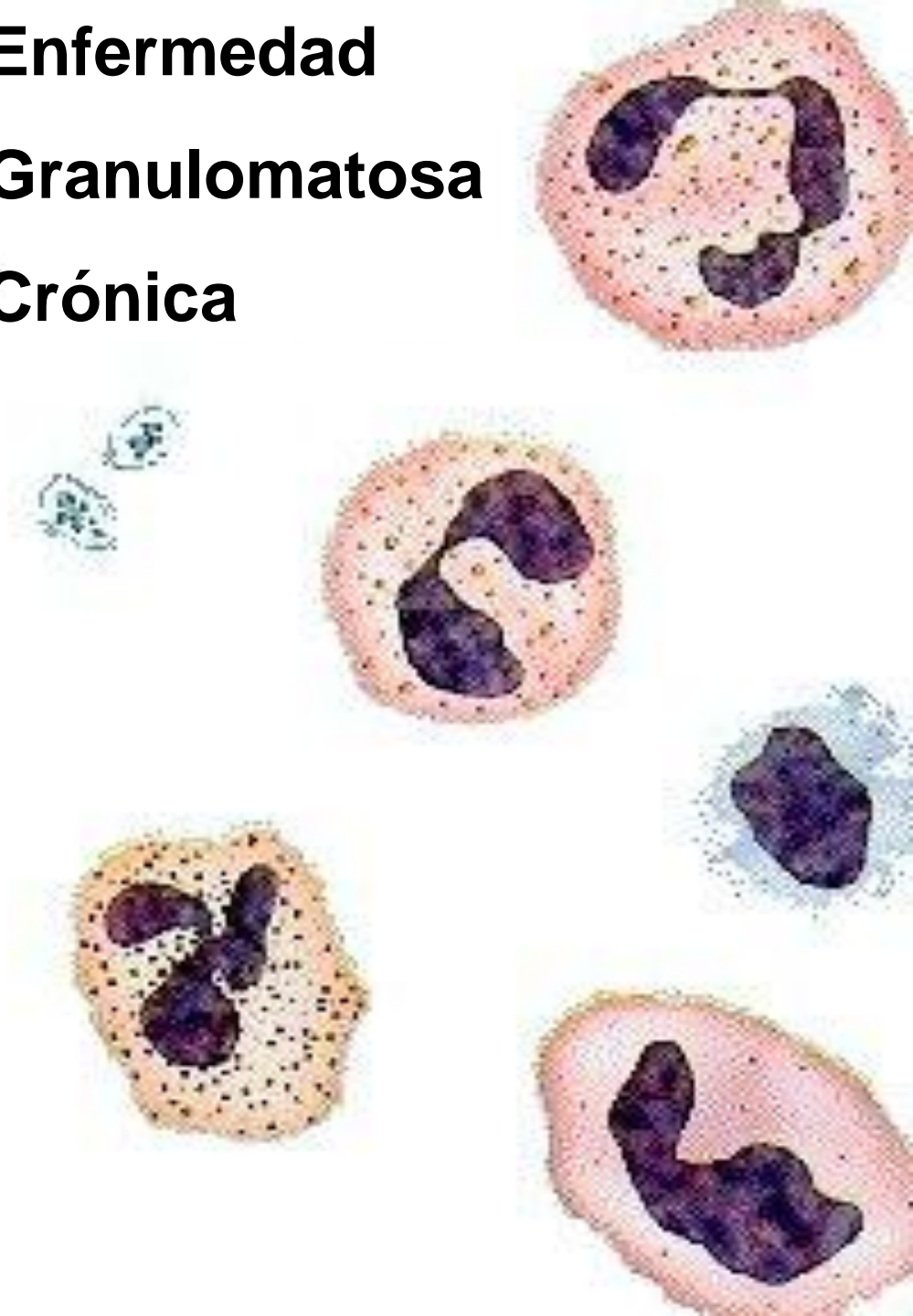
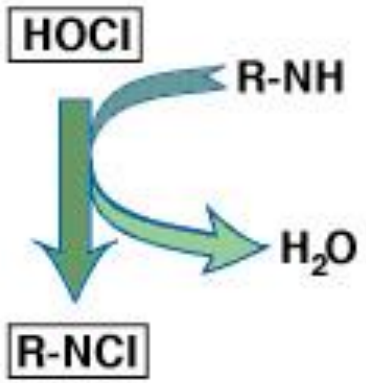




myeloperoxidase



spontaneous



# SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

**Gránulos peroxidasa + interfieren con movilidad PMNn**

**Autosómica recesiva -Albinismo oculo cutáneo parcial - Fotofobia y nistagmus-Alteraciones neurológicas - Hepato y espleno megalia - Linfadenopatía**



**Aumento susceptibilidad a infecciones, Ulceras cutáneas - Cancer linforreticular + frecuente**



# SISTEMA INMUNE EN EL SENESCENTE





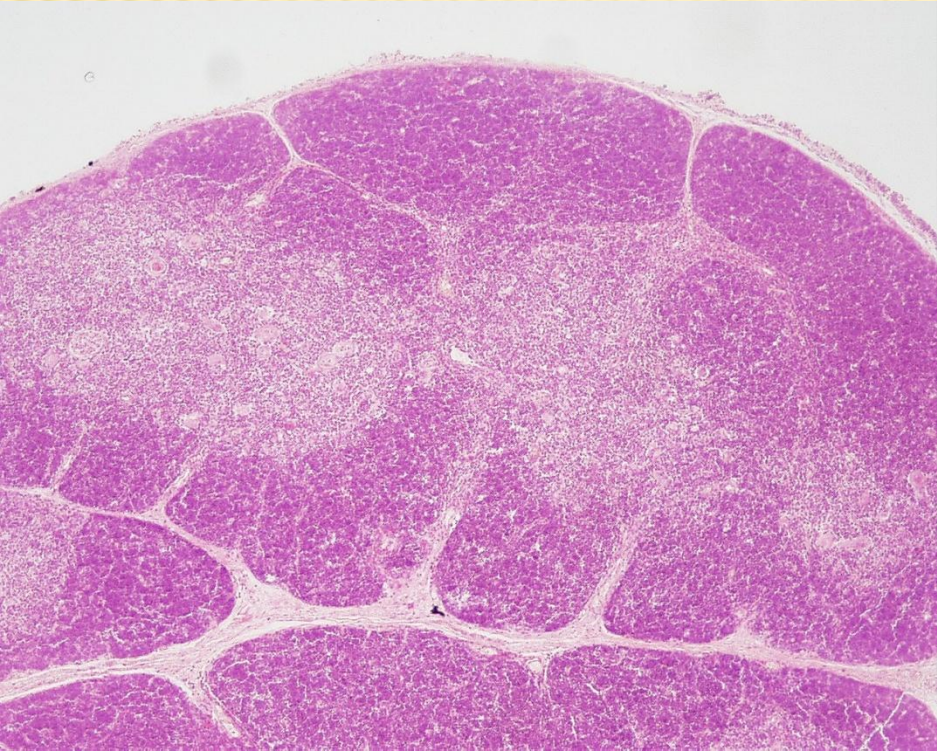
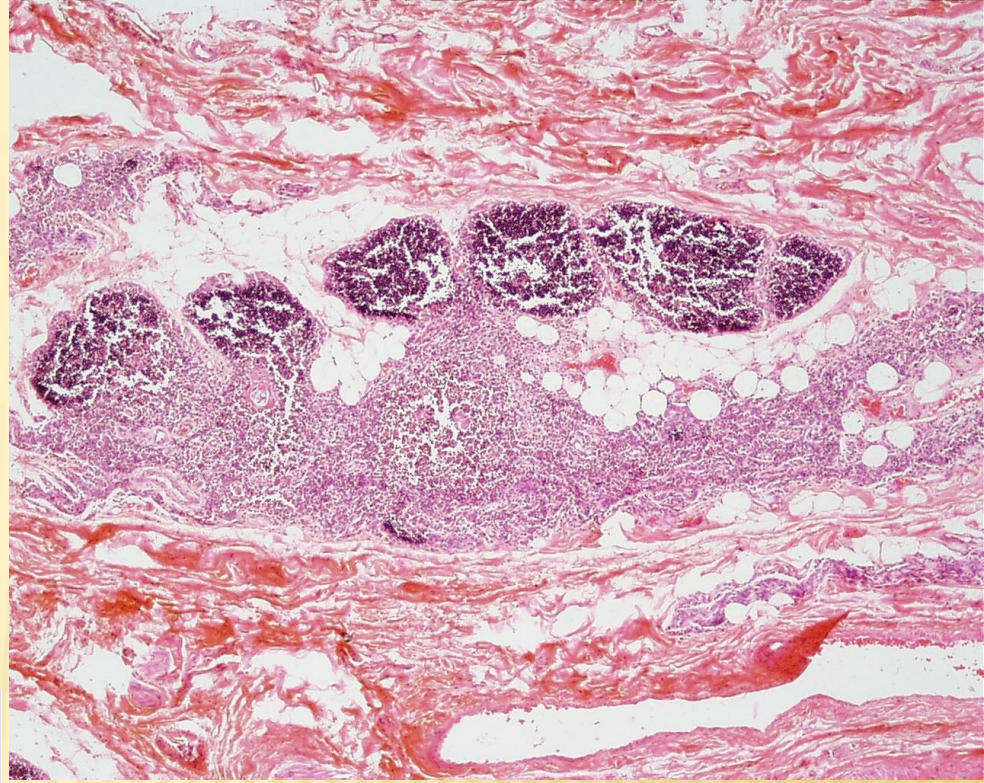
---

La competencia de la función del sistema inmune adaptativo disminuye con la edad por dos mecanismos centrales:

- ✘ disminución en la producción de linfocitos naive o vírgenes en la médula ósea y timo
- ✘ expansión de linfocitos de memoria incompetentes.



Timo a las  
20 semanas  
de gestación



Timo en el  
adulto



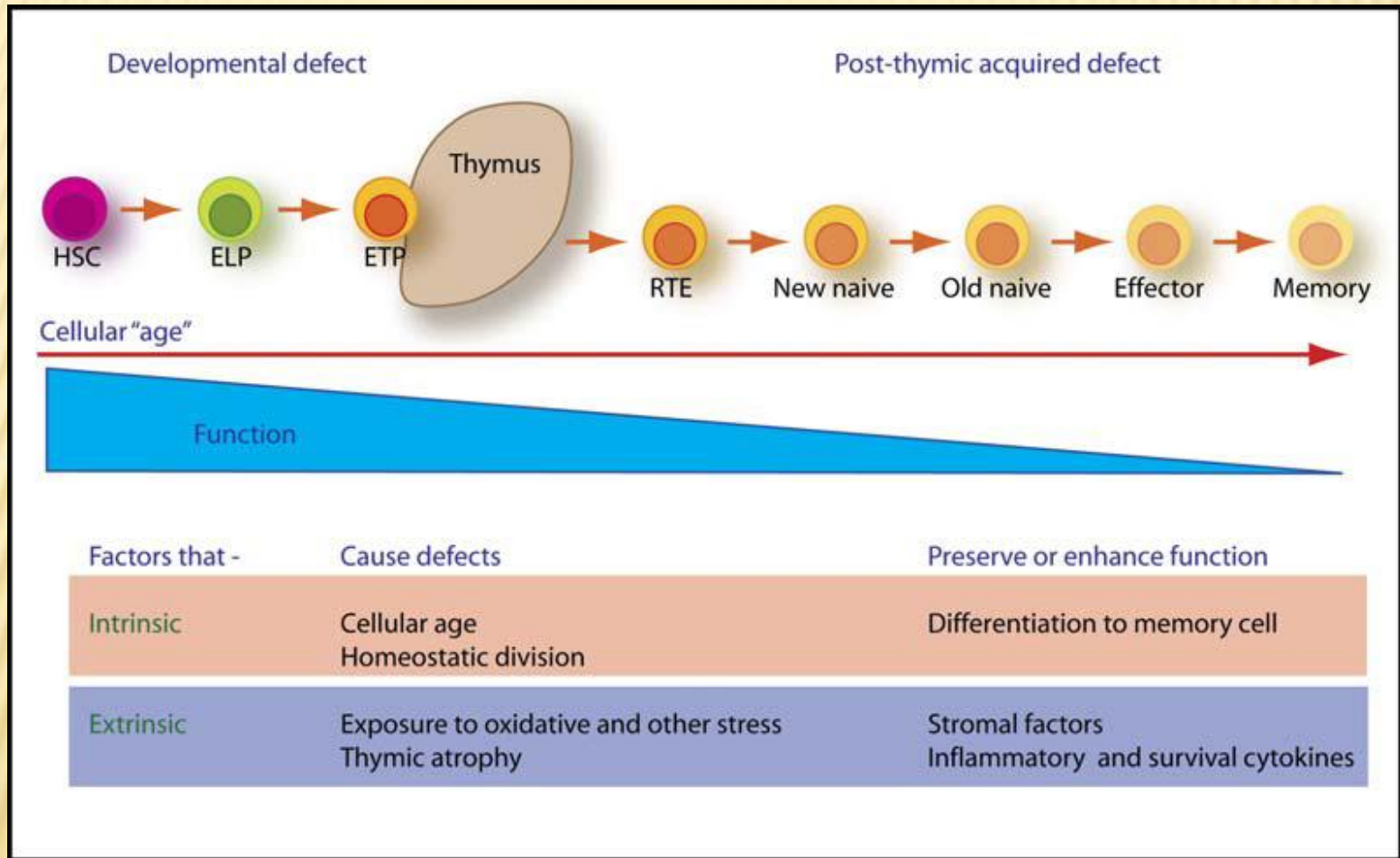
## DISMINUCIÓN SUSTANCIAL EN LA RESPUESTA INMUNE DEBIDO A:

---

- ✘ Disminución en la capacidad de las células troncales de repoblar el sistema inmune
- ✘ Involución del timo y M.O. y disminución en la entrega de linfocitos vírgenes a la periferia
- ✘ Expansión oligoclonal de linfocitos
- ✘ Incompetencia funcional de los linfocitos de memoria
- ✘ Disminución de la diversidad del repertorio linfocitario
  - repertorio en el joven :  $10^{8-12}$  especificidades
  - repertorio en el senescente:  $10^6$  especificidades

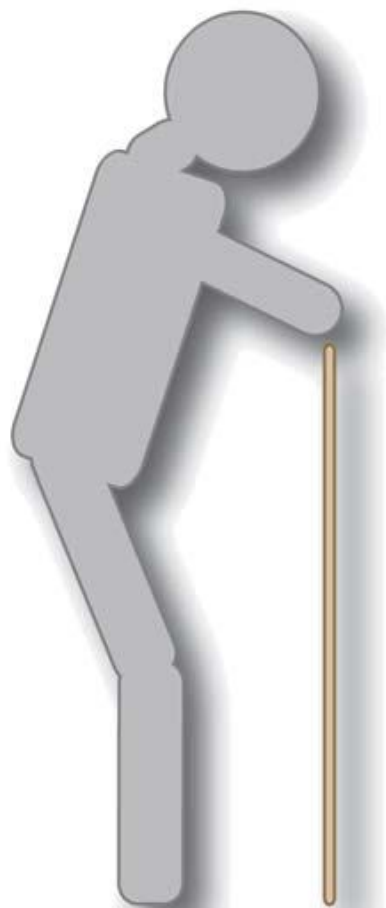


# GÉNESIS DE LOS DEFECTOS INMUNES DEL ENVEJECIMIENTO



HSC:hematopoietic stem cell; ELP:early lymphocyte precursor; ETP:early T cell precursor; RTE: recent thymic emigrant,

## CAMBIOS ASOCIADOS A LA EDAD DE LINFOCITOS A NIVEL CELULAR



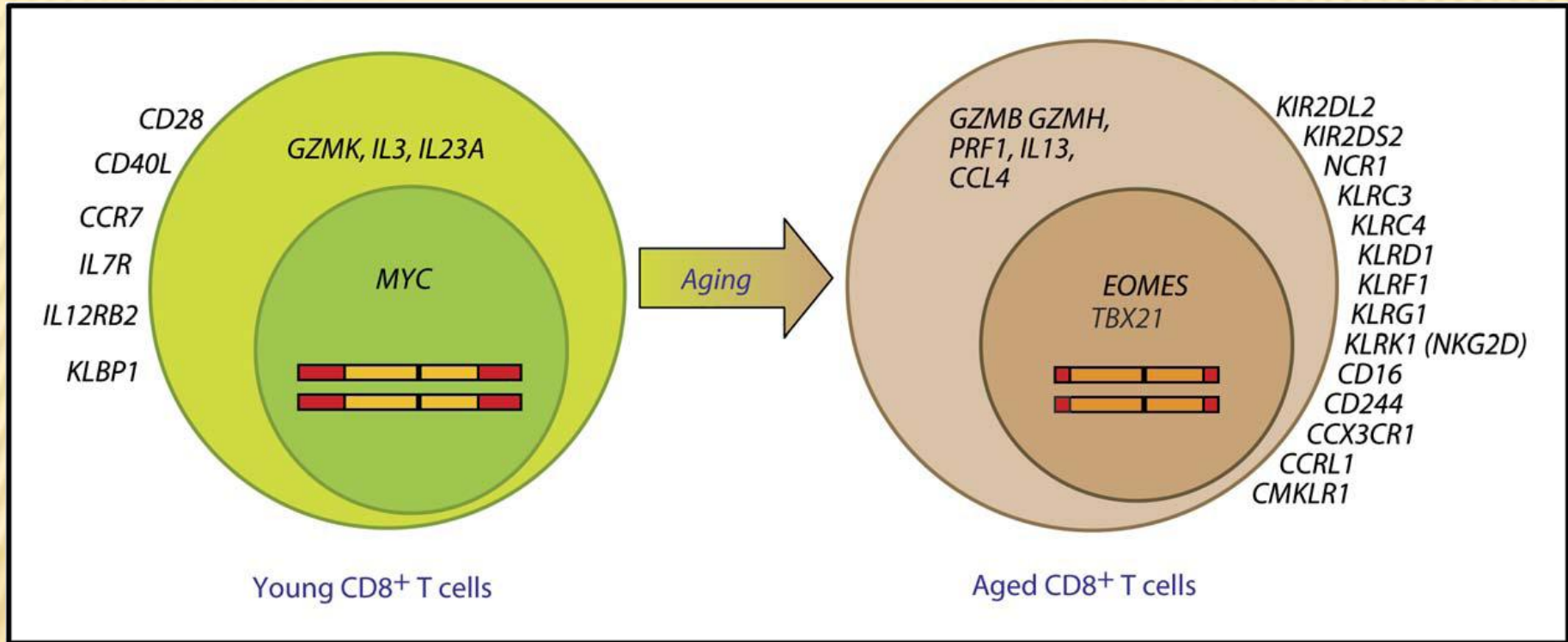
Decreased naïve peripheral  
T cells  
(from  $\sim 3 \times 10^9$  to  $\sim 7 \times 10^8$ )

Decreased repertoire diversity  
(from  $\sim 10^8$  to  $\sim 10^6$ )

Increased numbers of  
memory T and B cells

Oligoclonal expansion of  
memory lymphocytes

# CAMBIOS ASOCIADOS A LA EDAD DE LINFOCITOS A NIVEL MOLECULAR







Deficiencias en:

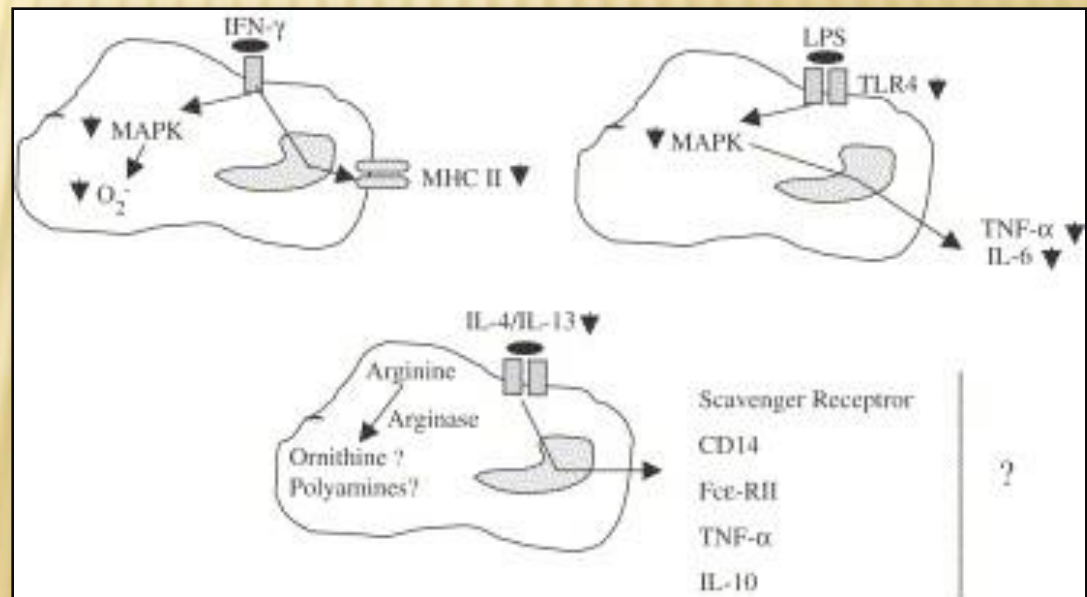
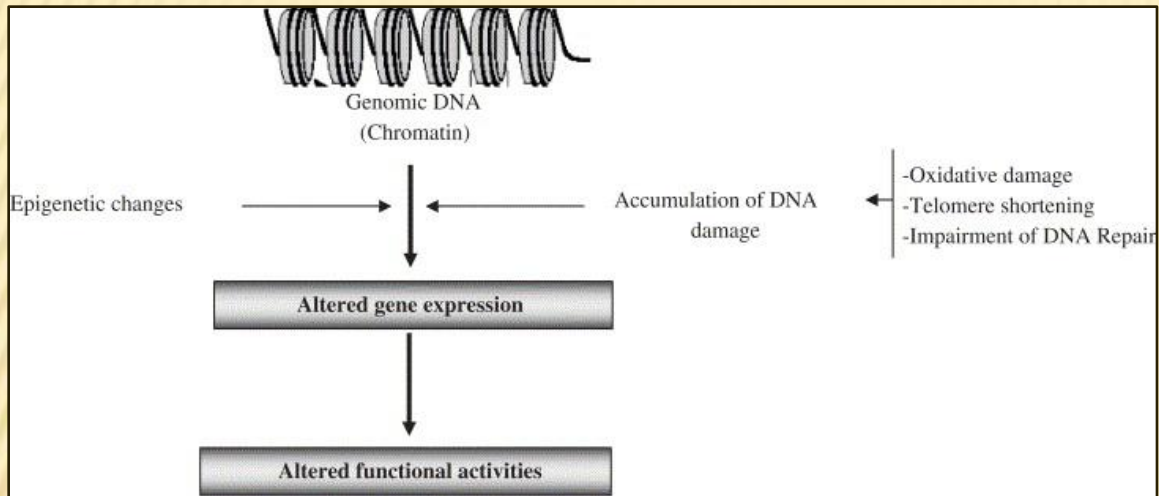
1. coestimulación,
2. secreción de IL-2,
3. secreción de citoquinas efectoras,
4. cooperación con linfocitos B y linfocitos TCD8
5. Se expresan receptores de célula NK y de quimioquinas
6. Acortamiento de los telómeros



# INMUNIDAD INNATA EN LA VEJEZ

Neutrophil	Macrophage	Dendritic cell	NK cell
			
<p><b>Preserved</b> Number</p> <p>Phagocytosis</p> <p>TLR2, TLR4 expression</p> <p>GM-CSFR expression</p>	<p>Number</p>	<p>Antigen presentation (decreased in frail elderly)</p>	<p>Overall cytotoxicity (decreased in frail elderly)</p> <p>CD16-mediated cytotoxicity</p>
<p><b>Reduced</b></p> <p>Superoxide production</p> <p>Chemotaxis</p> <p>Apoptosis</p> <p>Signal transduction</p> <p>Molecule recruitment into lipid rafts</p>	<p>Phagocytosis</p> <p>Superoxide production</p> <p>Chemotaxis</p> <p>Apoptosis</p> <p>TLR expression (?)</p> <p>Signal transduction</p> <p>Cytokine production</p> <p>MHC class II expression</p>	<p>Number of Langerhans cells</p> <p>Langerhans cell migration</p>	<p>Per cell cytotoxicity</p> <p>Signal transduction</p> <p>Response to cytokines</p> <p>Cytokine production</p>
<p><b>Increased</b></p>	<p>PGE2 production</p>		<p>Number of CD16<sup>+</sup> CD56<sup>dim</sup> (decreased in frail elderly)</p>

# Macrófagos en la vejez



## ¿Cuándo solicitar evaluación inmunológica en un paciente?

<b>Frecuencia de la infección</b>	<b>Tipo de infección</b>
Episodio único	Osteomielitis Artritis séptica Meningitis Gérmenes no habituales
Dos episodios	Neumonía Sepsis
Múltiples episodios	Sinusitis Bronquitis bacteriana Neumonía



**FIN**

