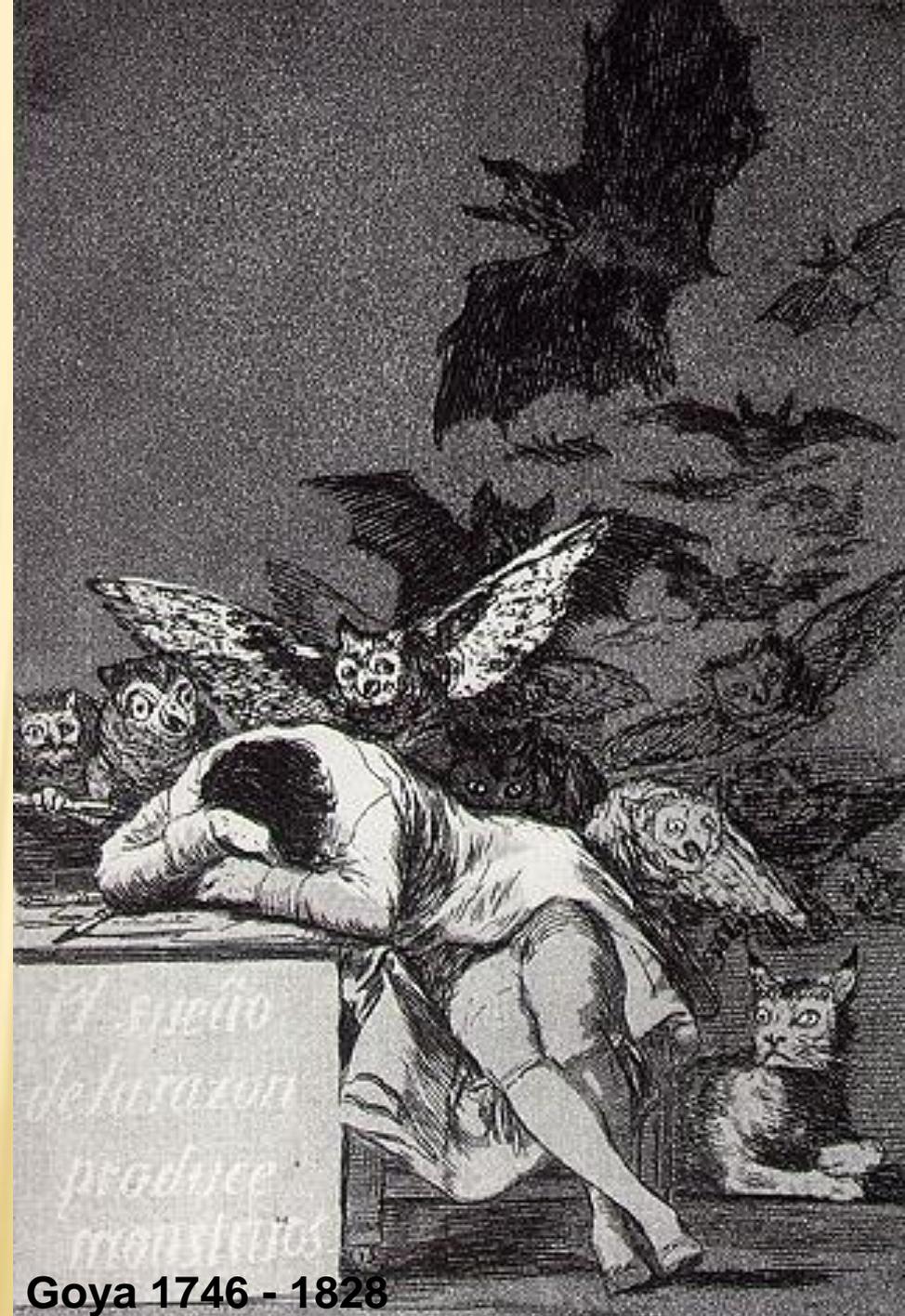


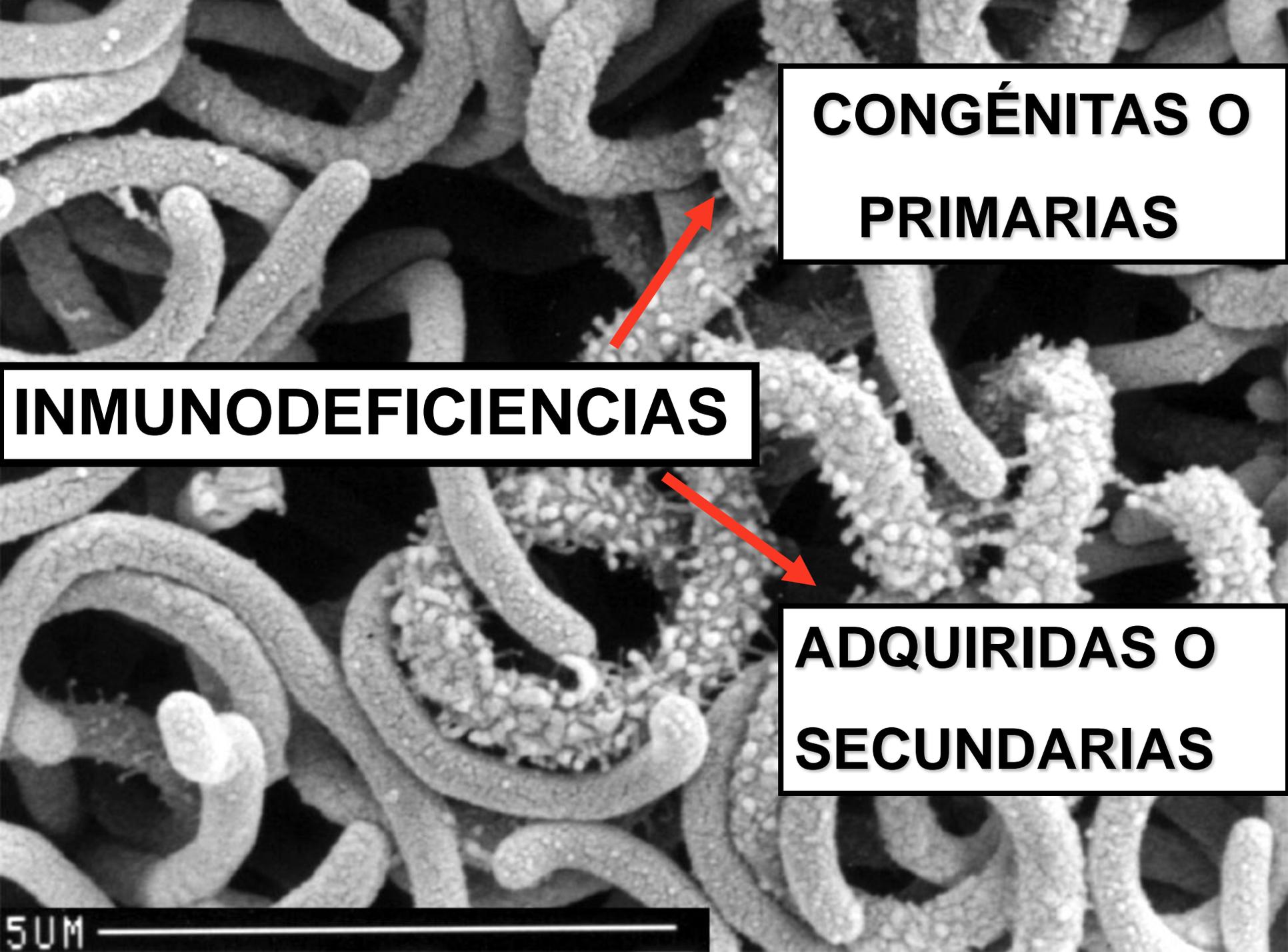
DeFiciencias del Sistema inmune

Mecanismos de
enfermedad y respuesta
del organismo
Tecnología Médica 2009

Prof. I.Pepper



Goya 1746 - 1828

A scanning electron micrograph showing numerous nematodes. Some have a smooth, uniform surface, while others are covered in small, granular bumps. Two red arrows point from text boxes to these different types of 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



© ADAM, Inc.

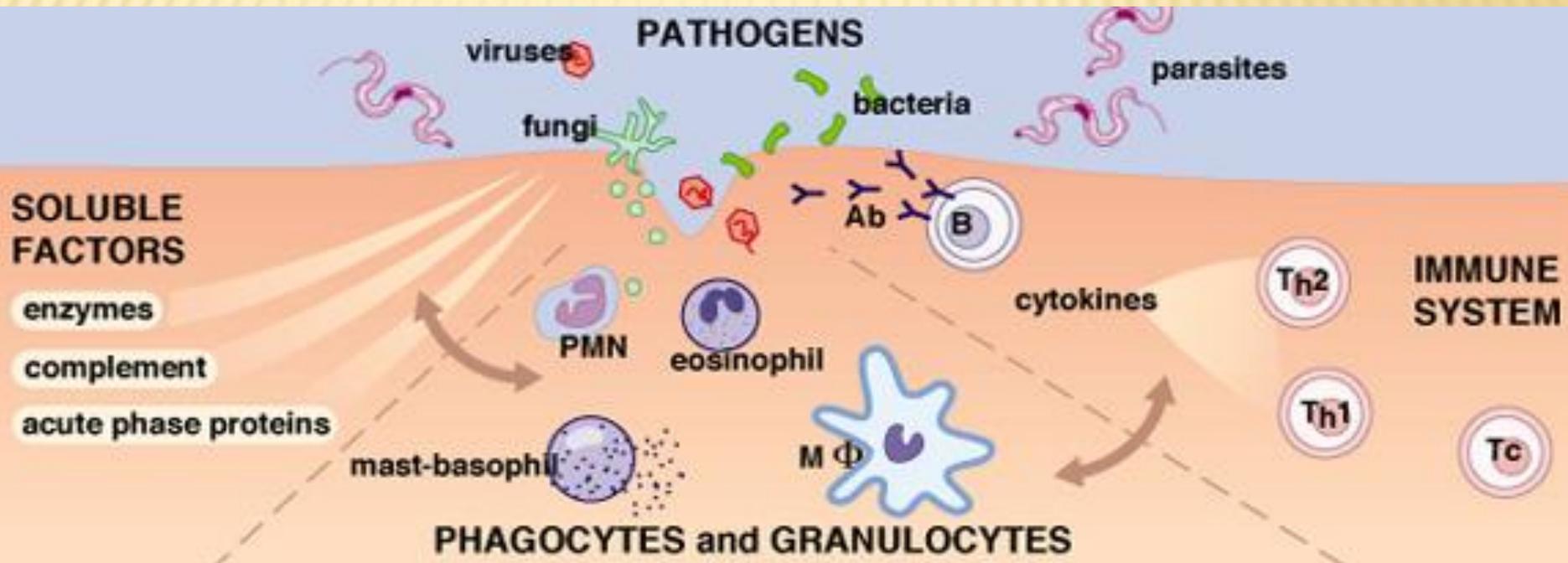
Varicela severa

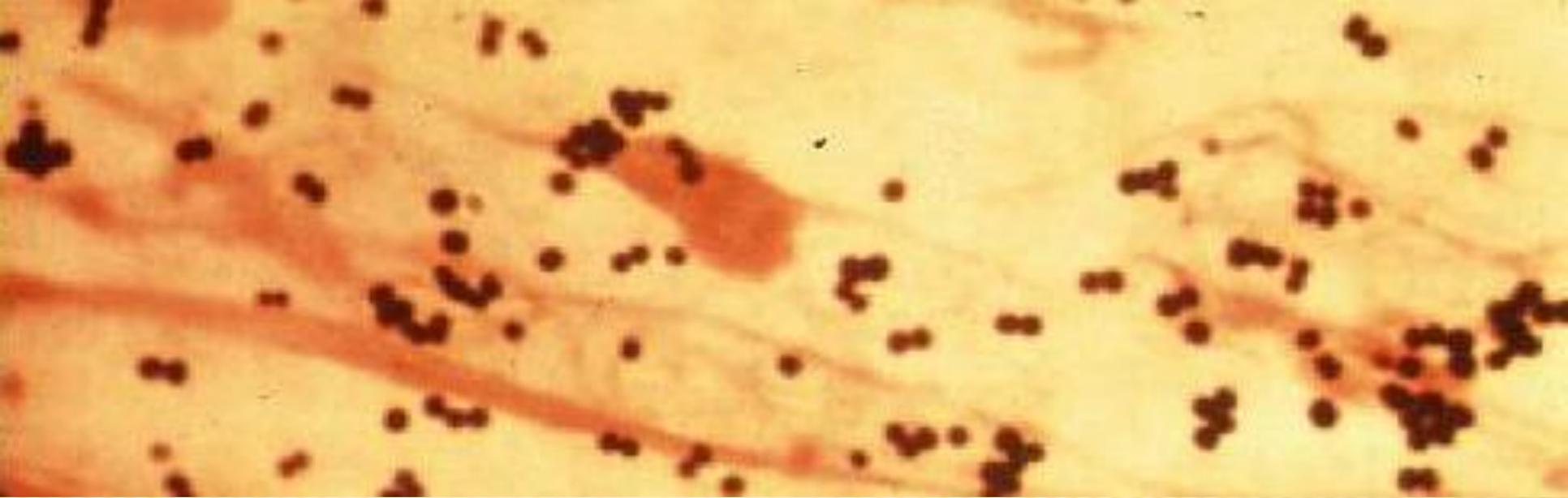
Cándida



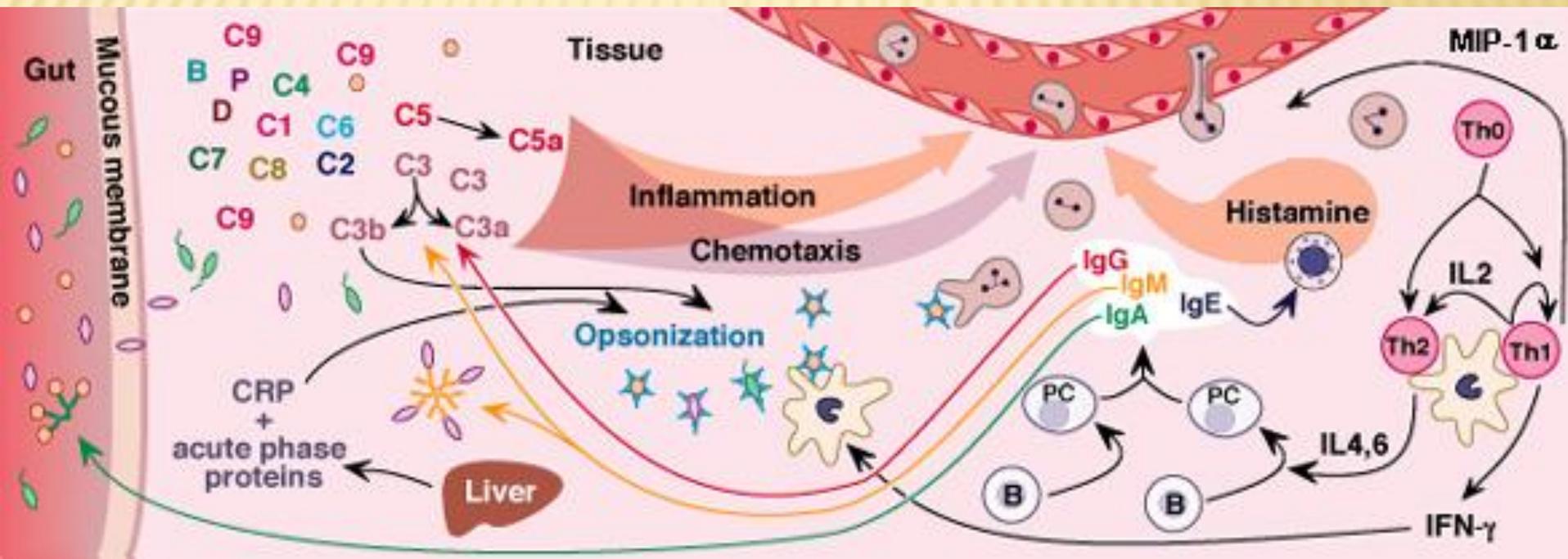
Herpes simplex virus

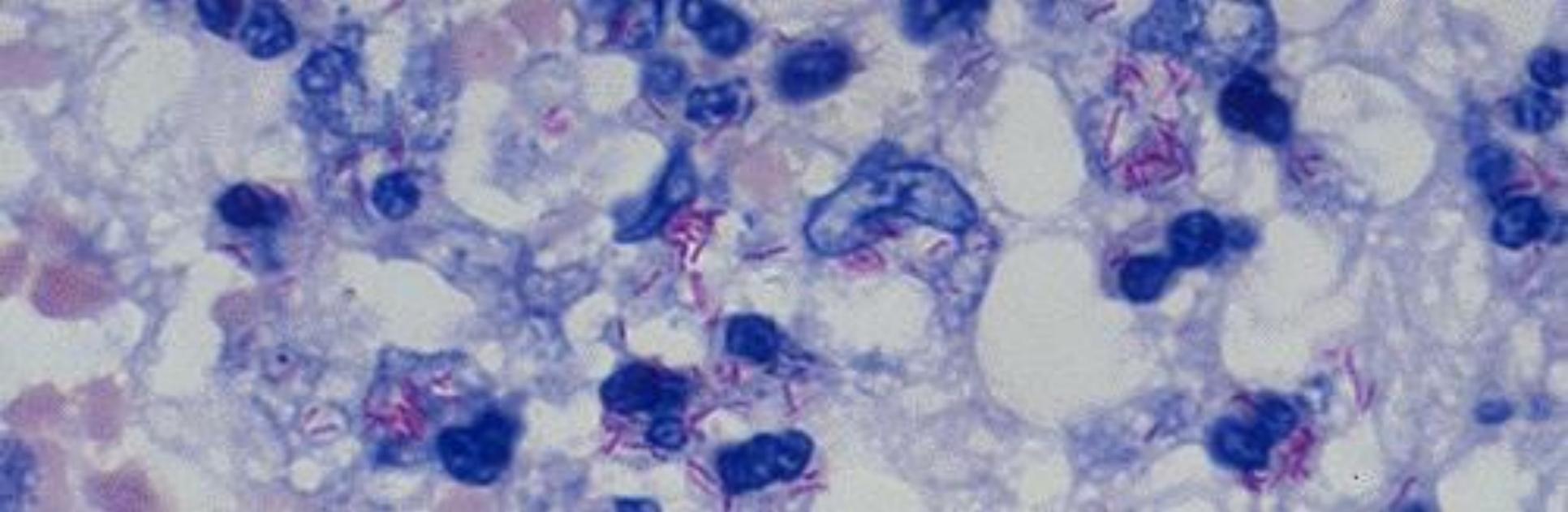
LAS INMUNODEFICIENCIAS DEJAN AL PACIENTE SIN DEFENSAS FRENTE A PATÓGENOS



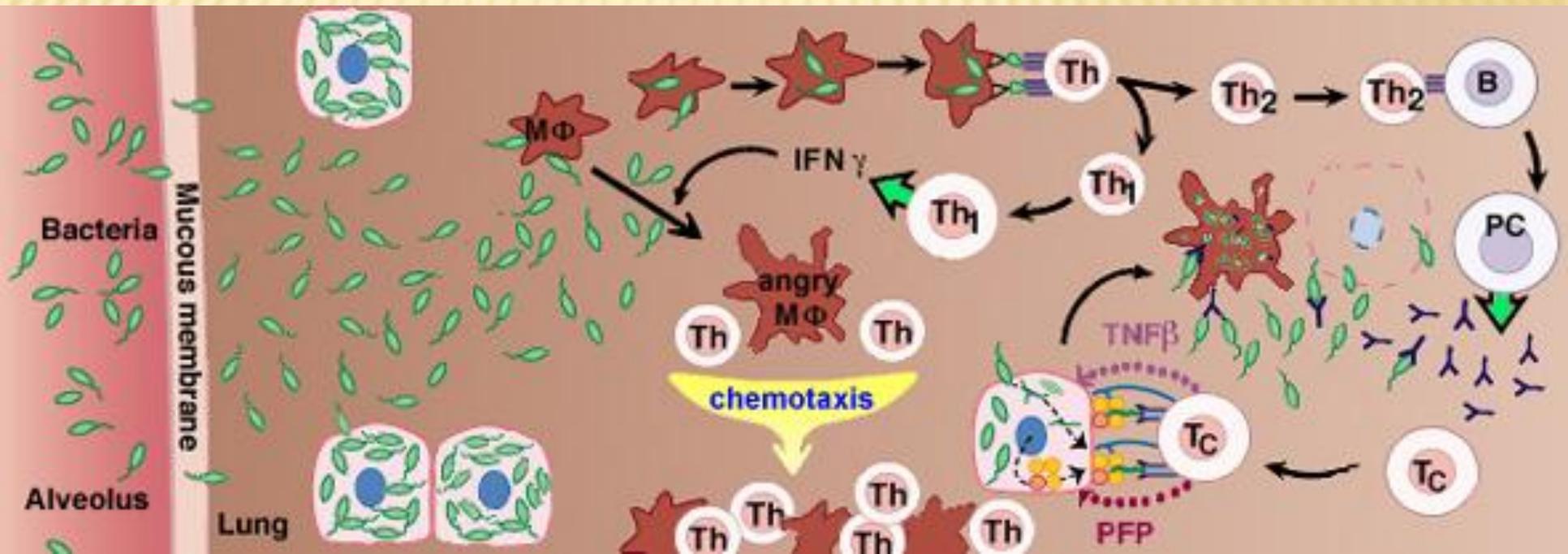


Bacterias extracelulares



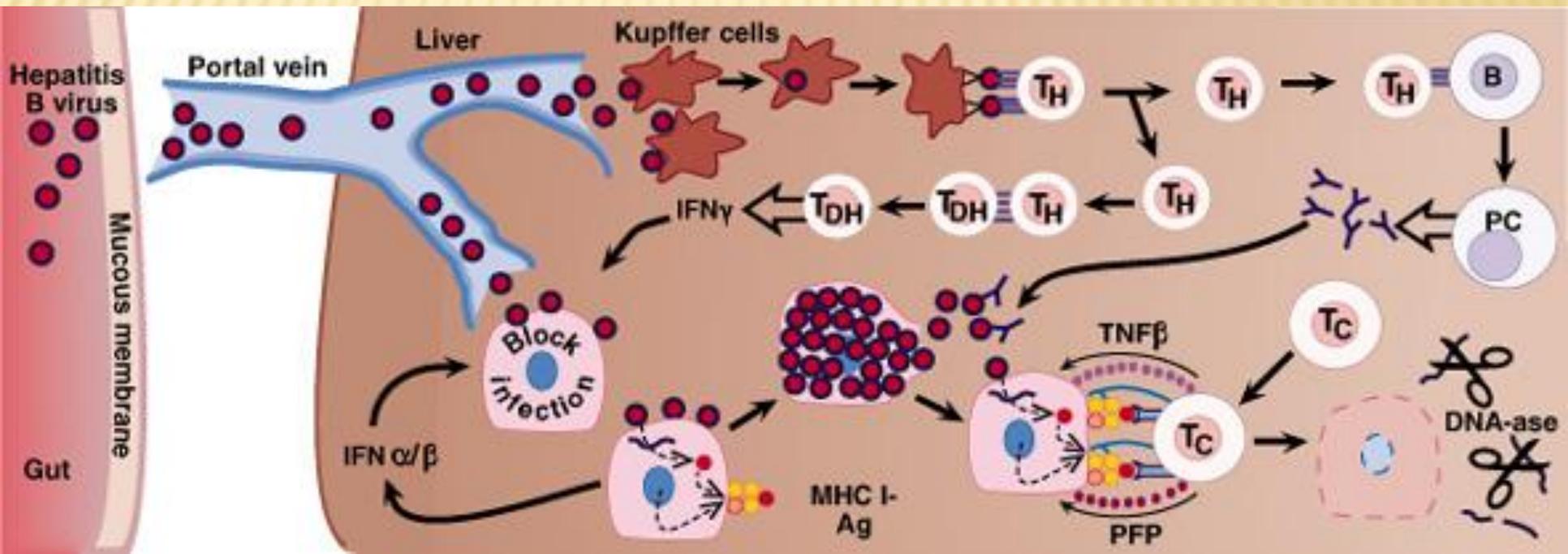


Bacterias intracelulares

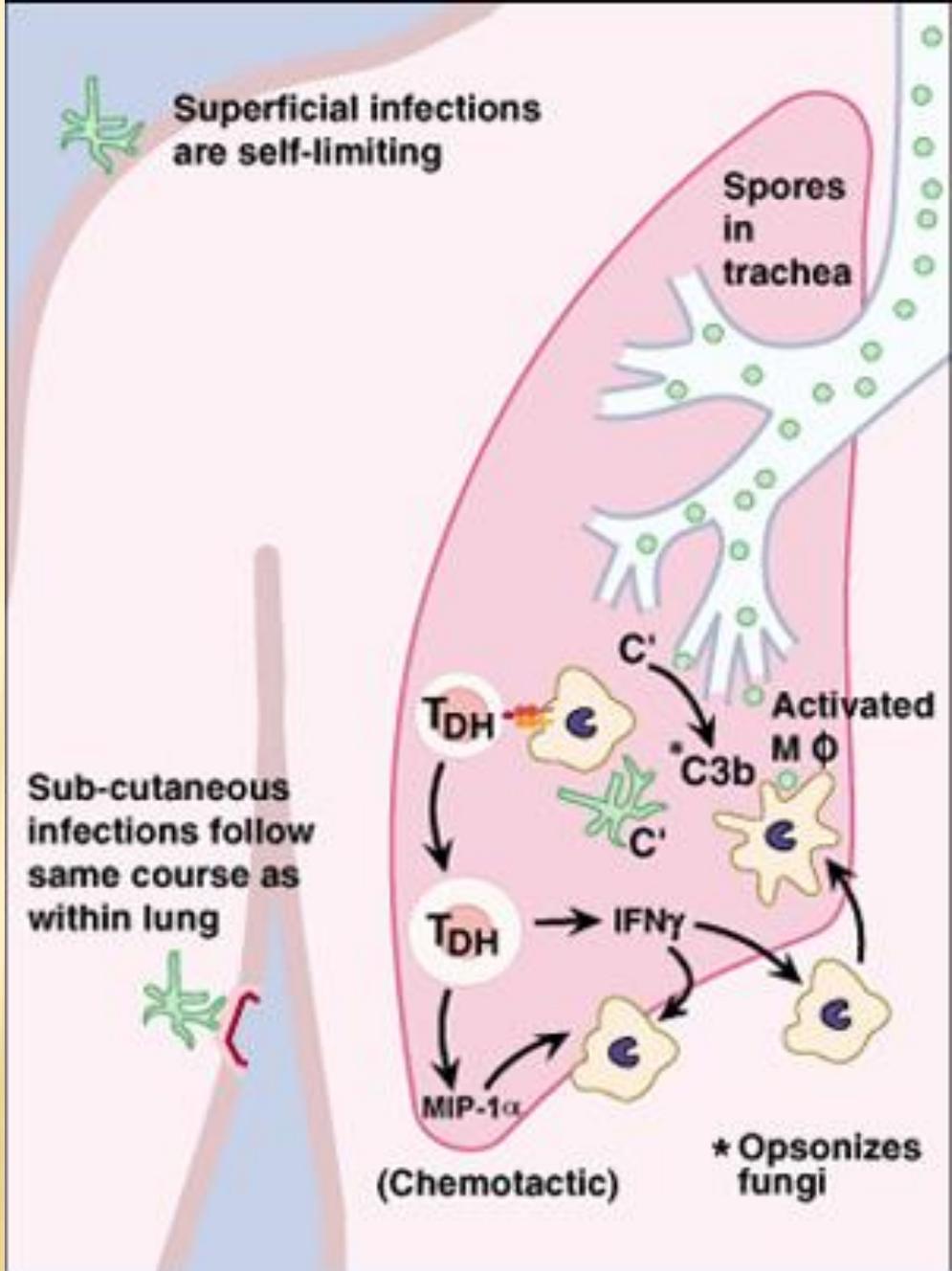
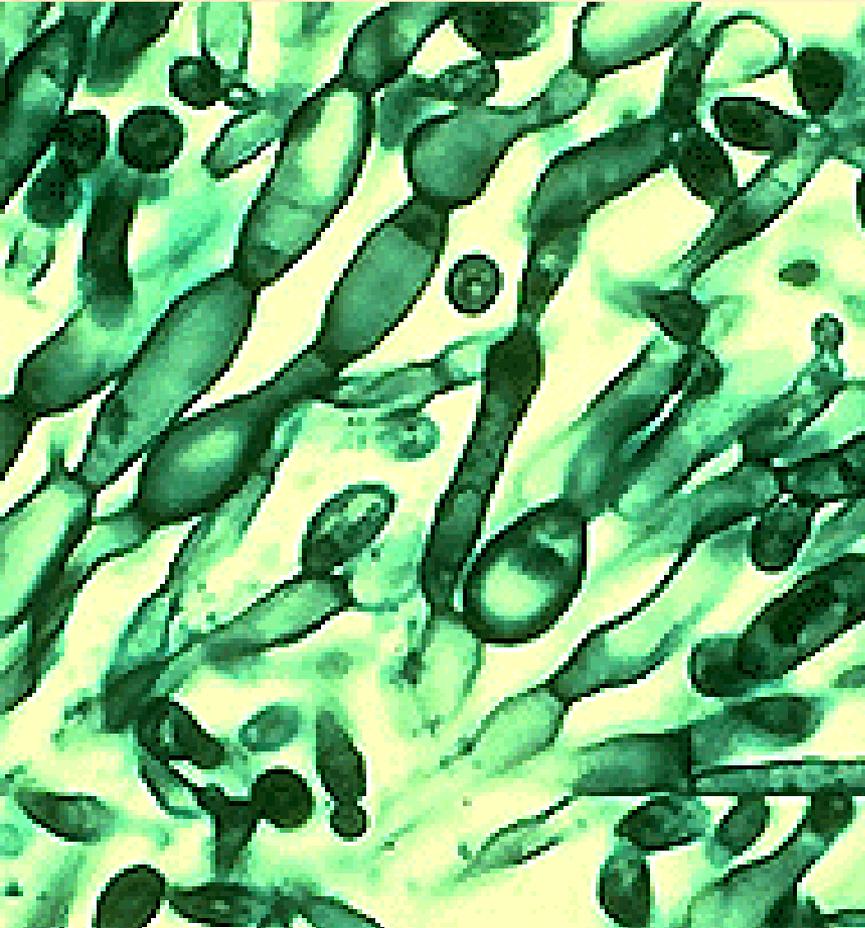


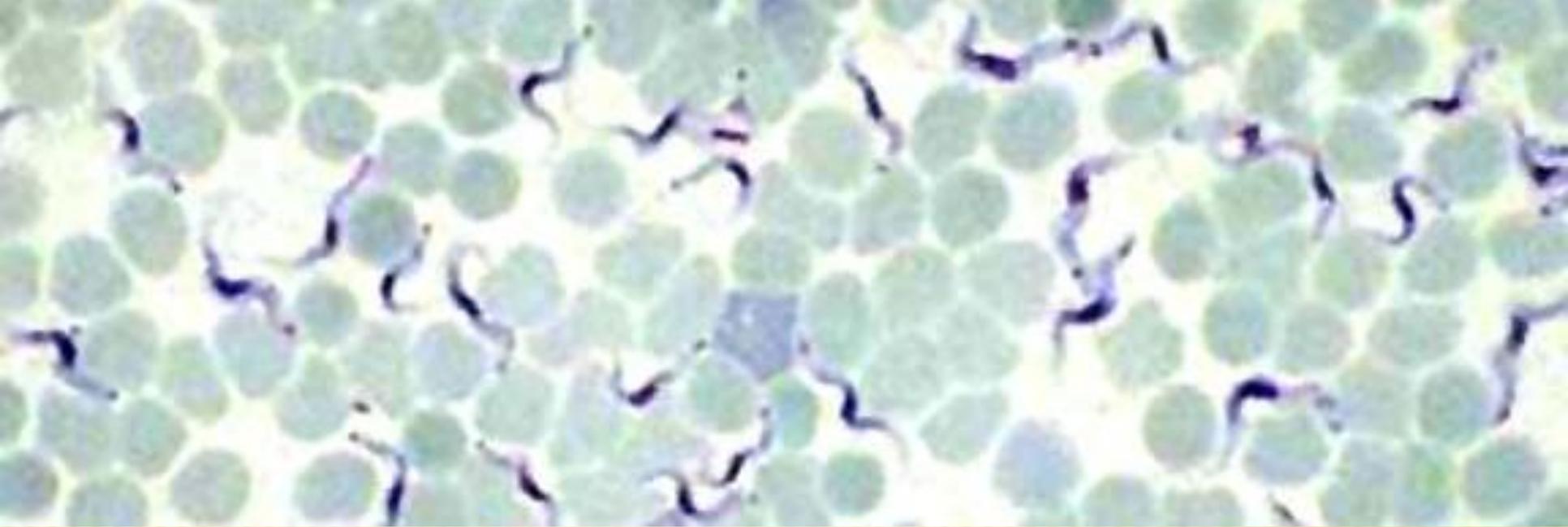


Virus

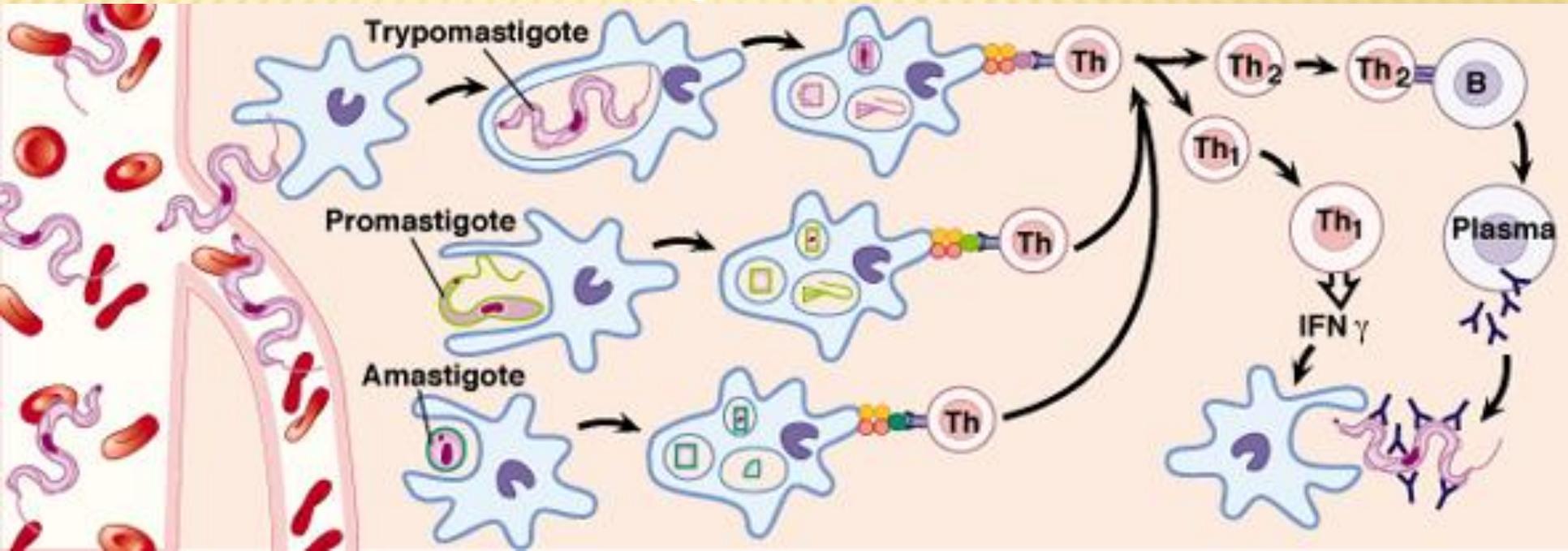


HONGOS



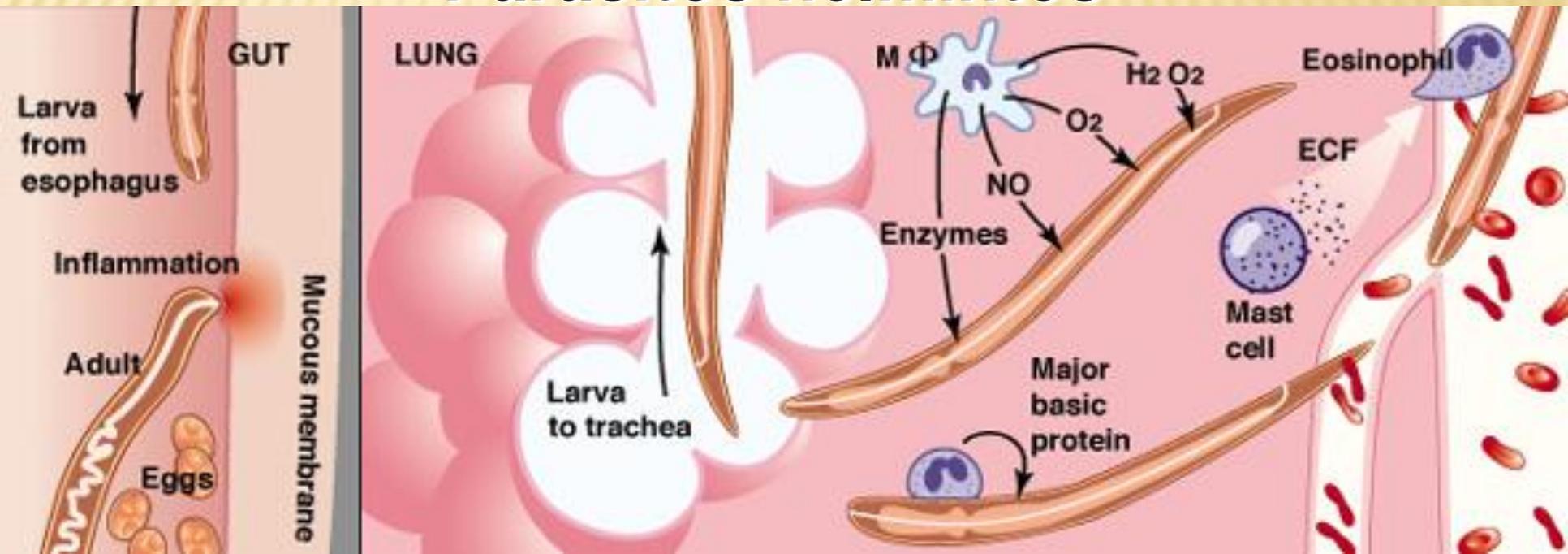


Parásitos protozoos





Parásitos helmintos

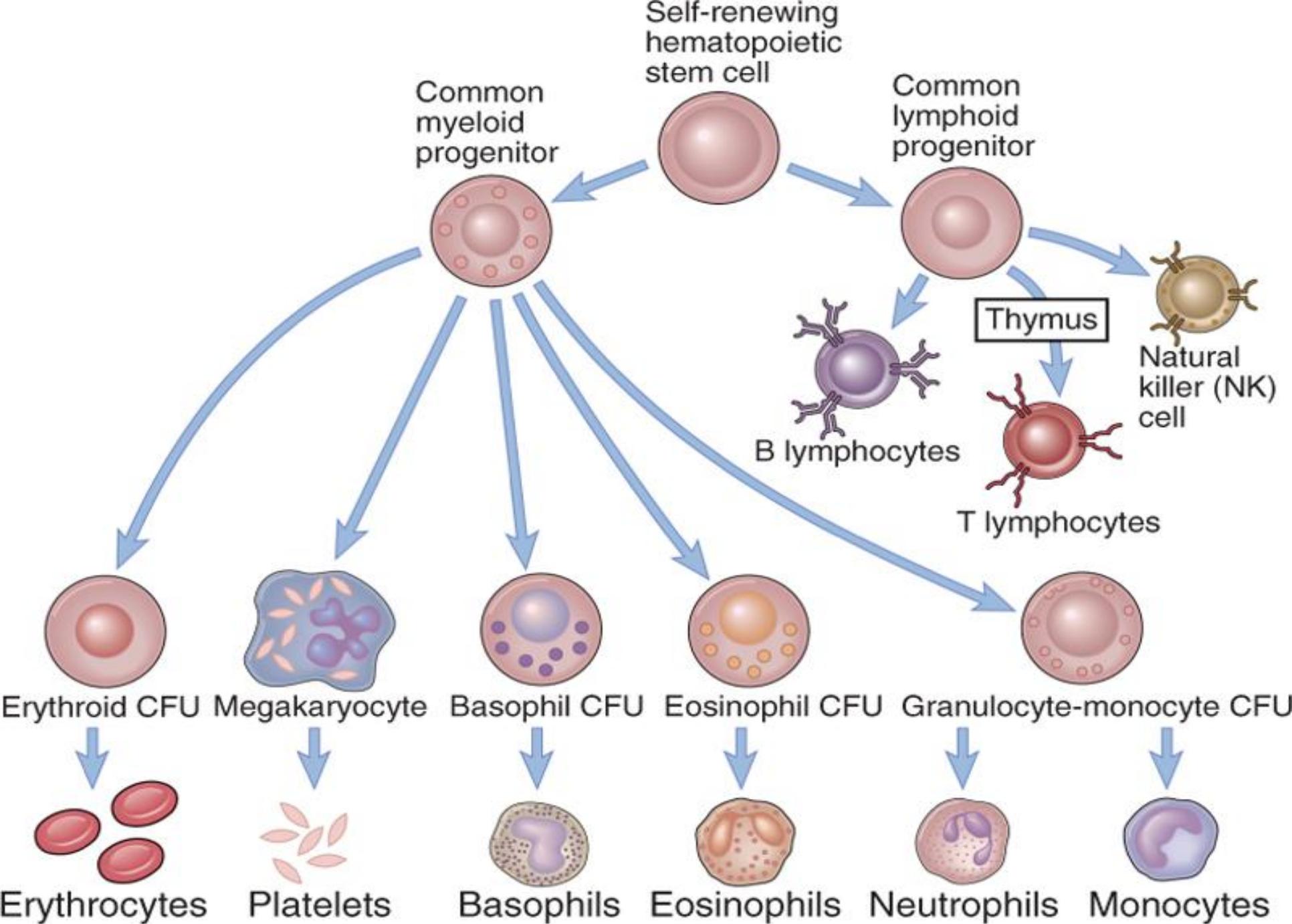


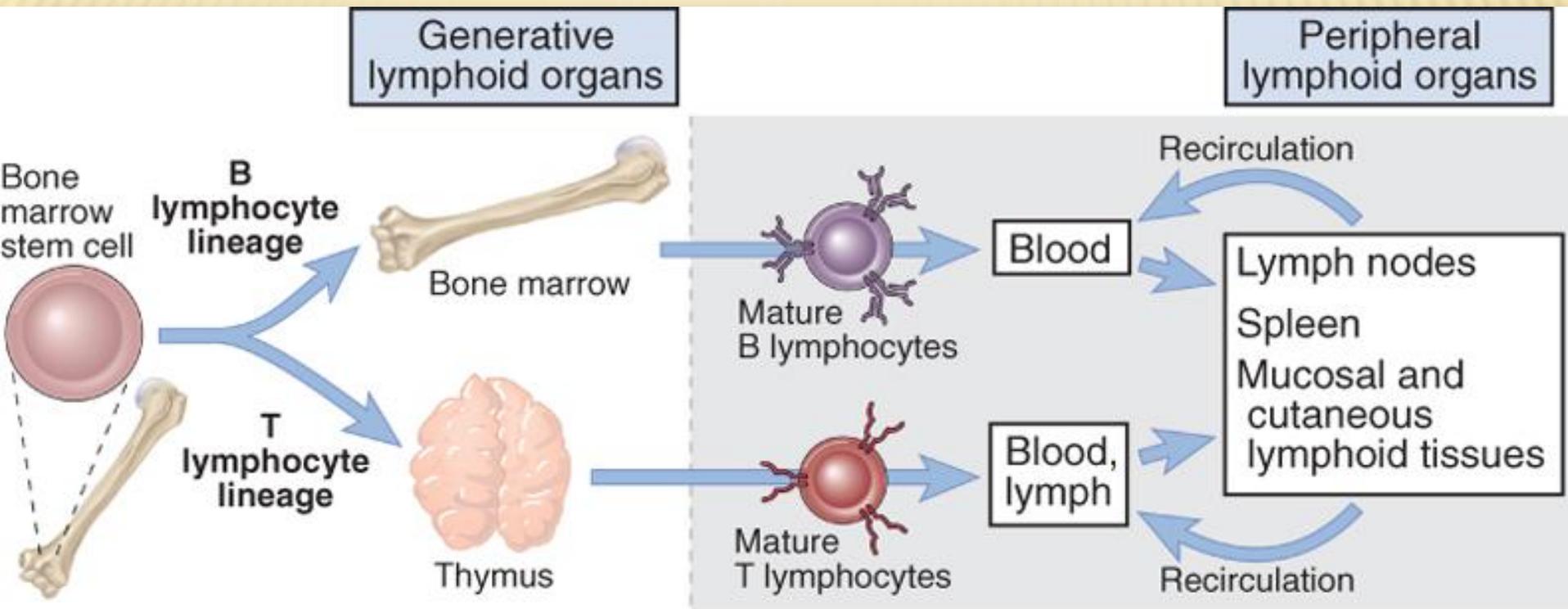
Inmunodeficiencias primarias

DIEZ RAZONES PARA SOSPECHAR UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA



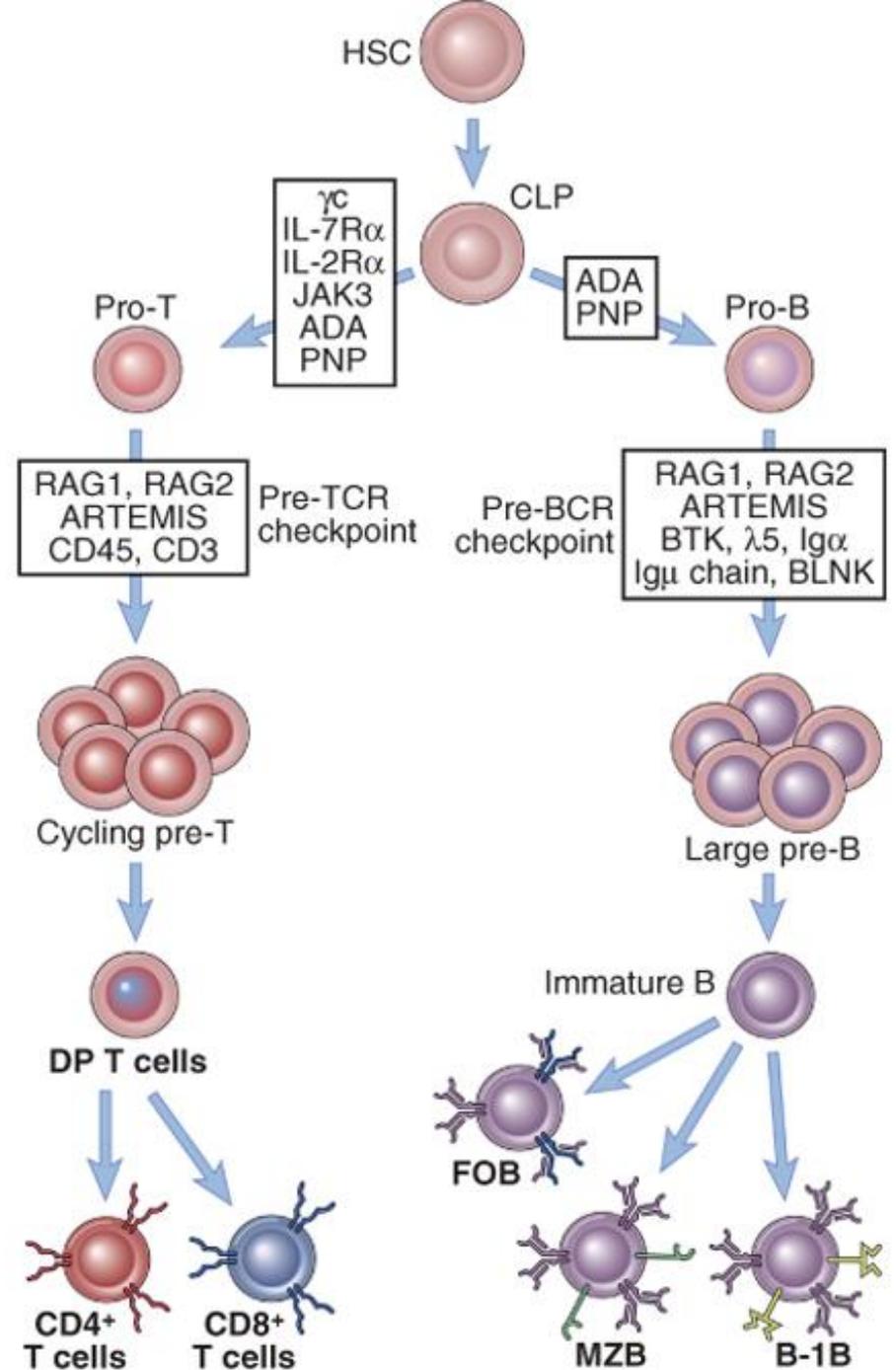
1. ocho o más infecciones al oído al año
2. dos o mas infecciones sinusales serias al año
3. dos o más meses con tratamiento antibiotico de poco efecto
4. dos o mas neumonias en un año
5. poco aumento de peso y crecimiento lento
6. formacion de abscesos en piel profunda u órganos
7. presencia de hongos 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





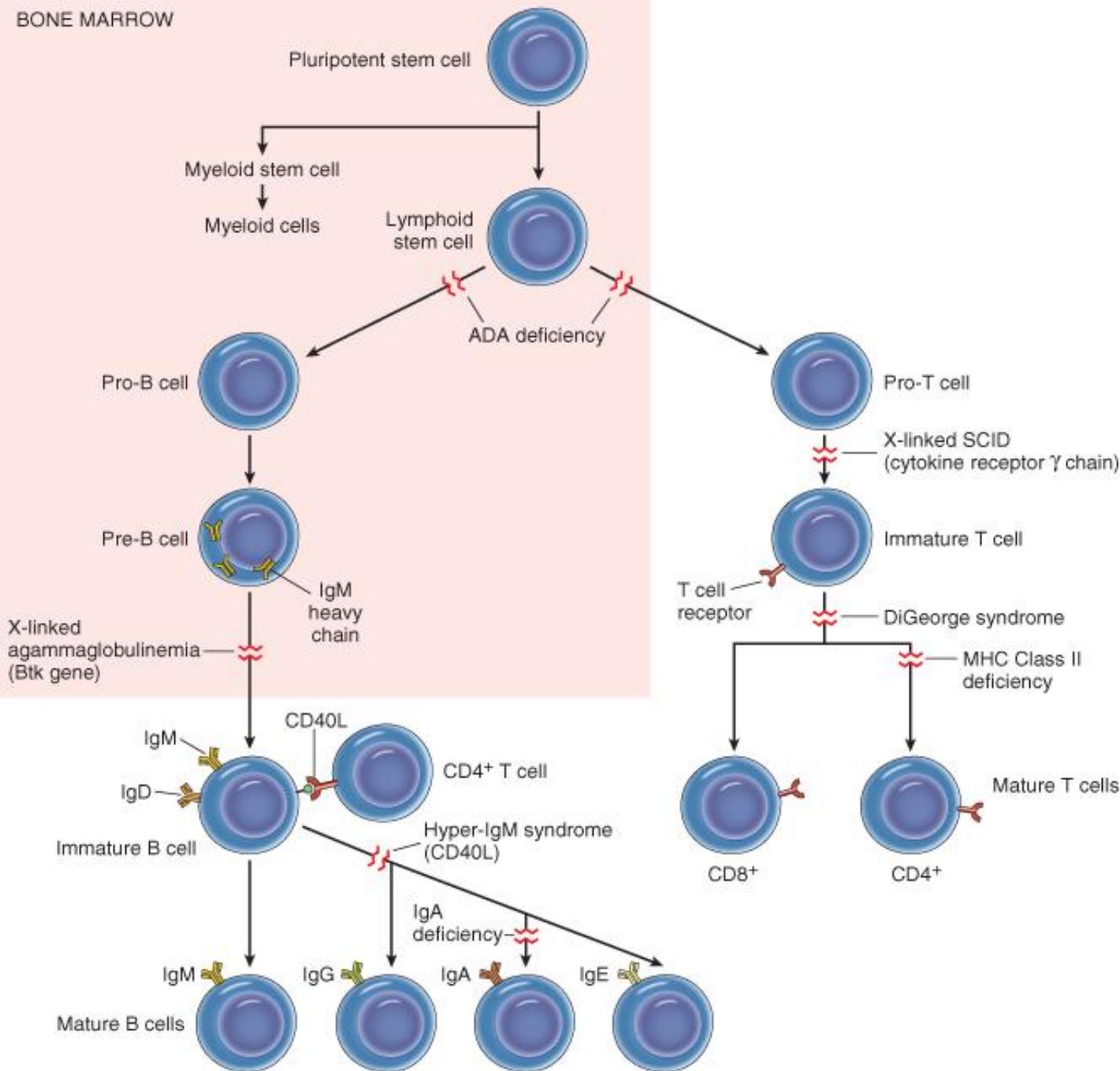
Defectos en el desarrollo y la maduración de linfocitos T y B

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+

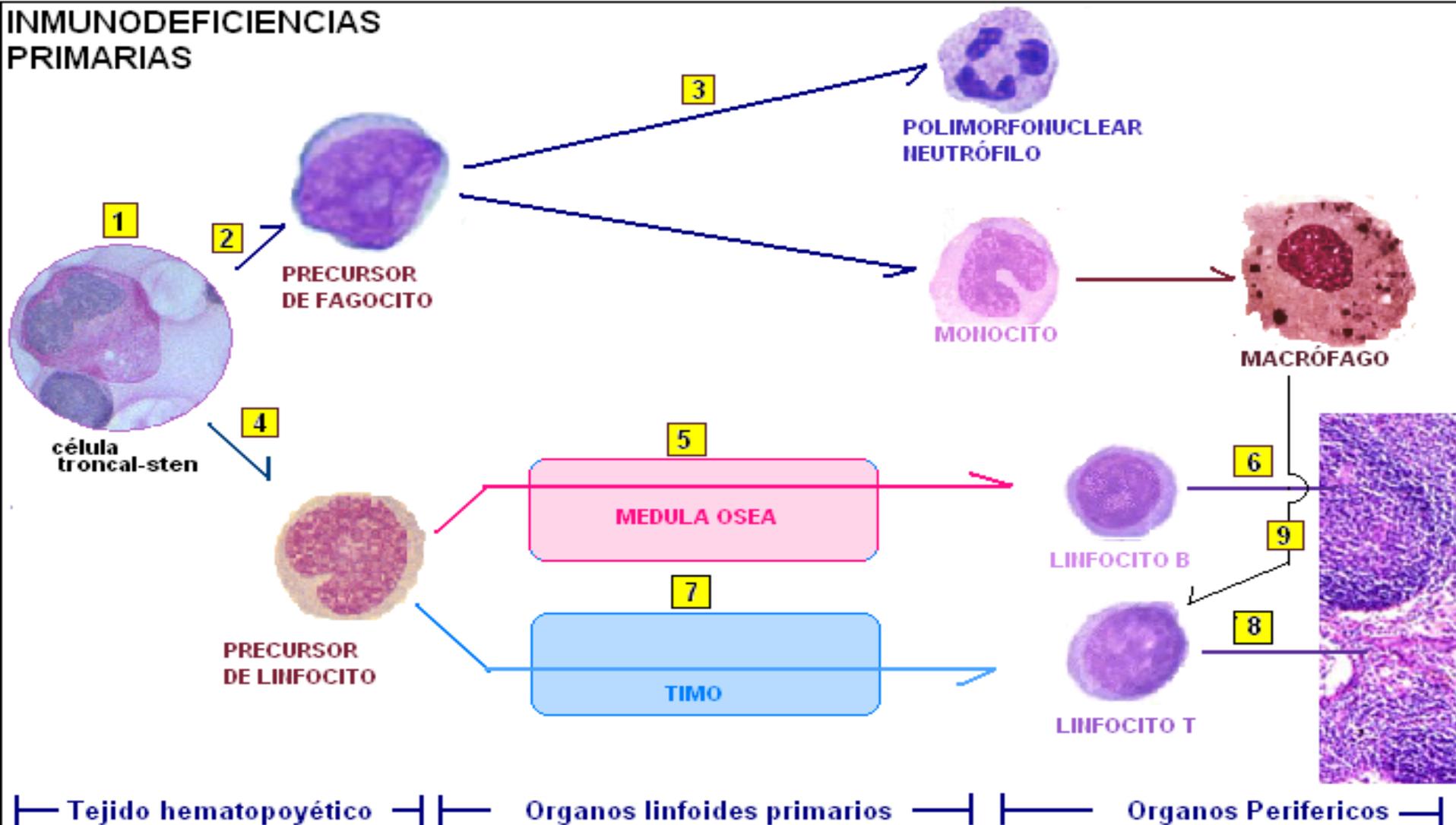


LOS PRINCIPALES DEFECTOS EN LA MADURACIÓN DE LINFOCITOS T Y B

BONE MARROW



INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

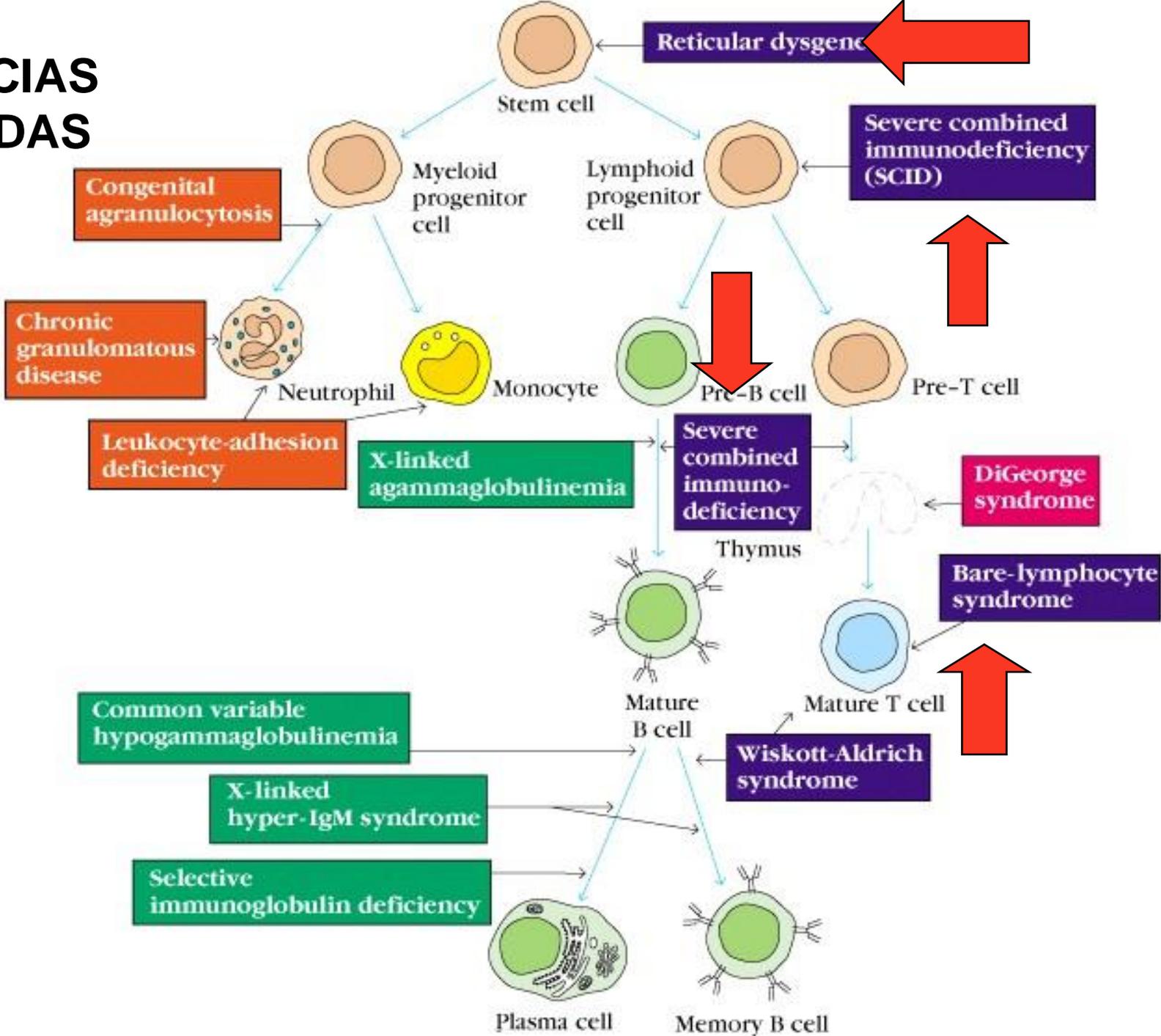


- 1** = disgenesia reticular
- 2** defectos funcionales: enfermedad granulomatosa crónica, Chediak-Higashi,
- 3** = leucopenia hereditaria, síndrome leucocito flojo,
- 4** = inmunodeficiencia combinada severa SCID
- 5** = agamaglobulinamia ligada a X o enfermedad de Bruton
- 6** = diversas deficiencias 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 with a green fluorescent dye, highlighting their nuclei and some cytoplasmic structures. The cells are arranged in a somewhat organized 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 γ chain deficiency	X-linked
SCID--Zap-70 defect	elevated (low CD8 ⁺)	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

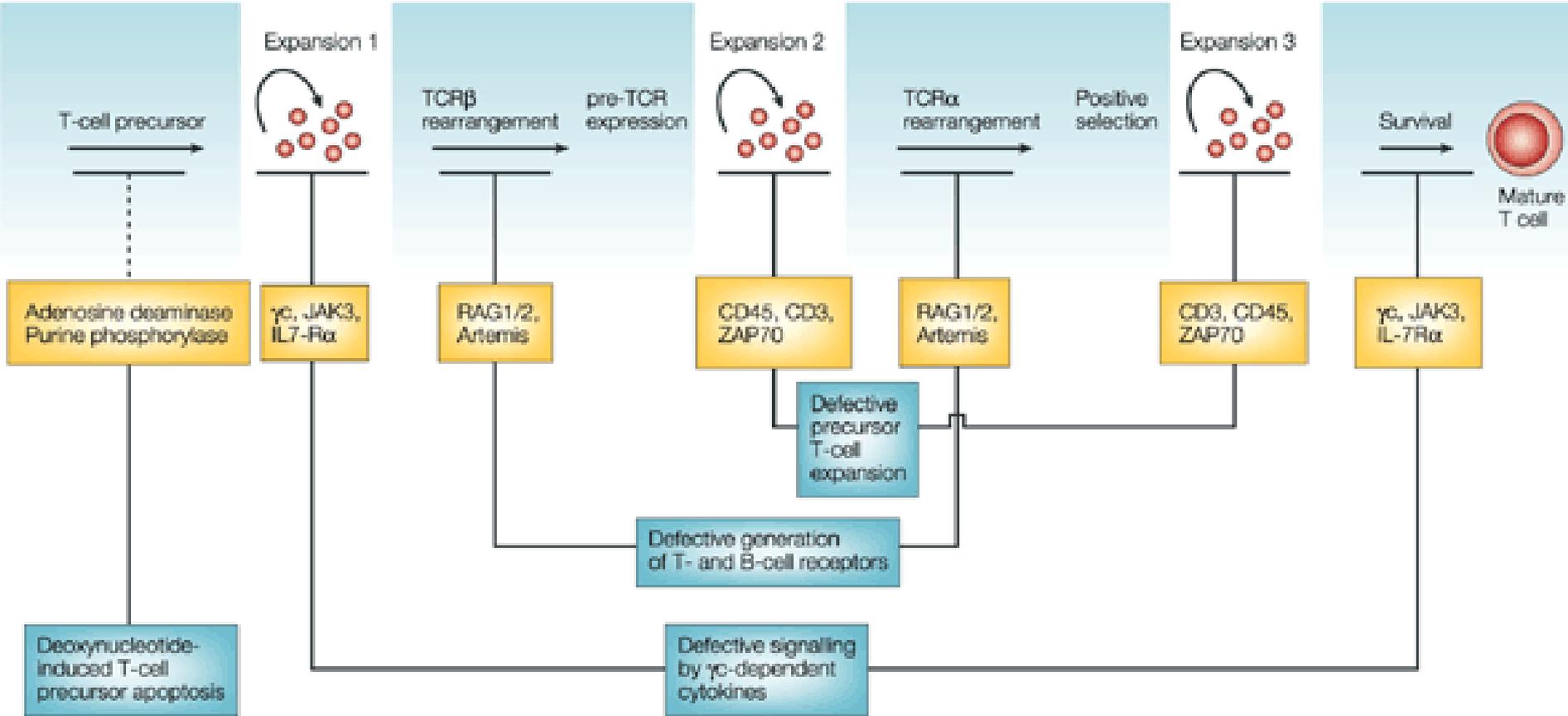
✘ Eventos en la maduración:

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

✘ Moléculas requeridas:

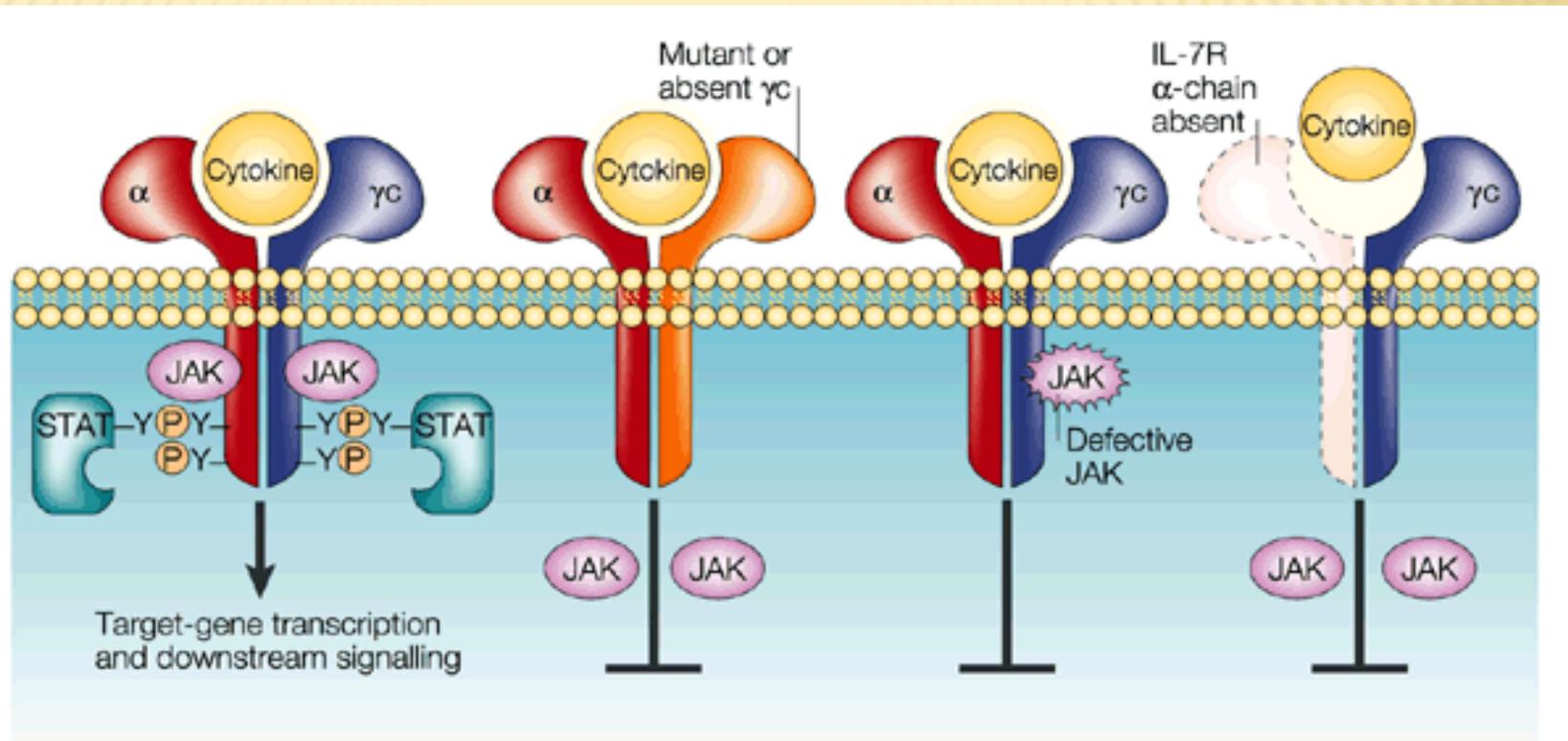
- ✘ Cadena γ de receptor de varias citoquinas
- ✘ Janus kinasa 3 (JAK3)
- ✘ Cadena α de receptor de IL-7
- ✘ Adenosindeaminasa
- ✘ Gen activador de recombinación RAG 1 y 2

DEFECTOS EN MADURACIÓN DE LINFOCITOS T EN SCID



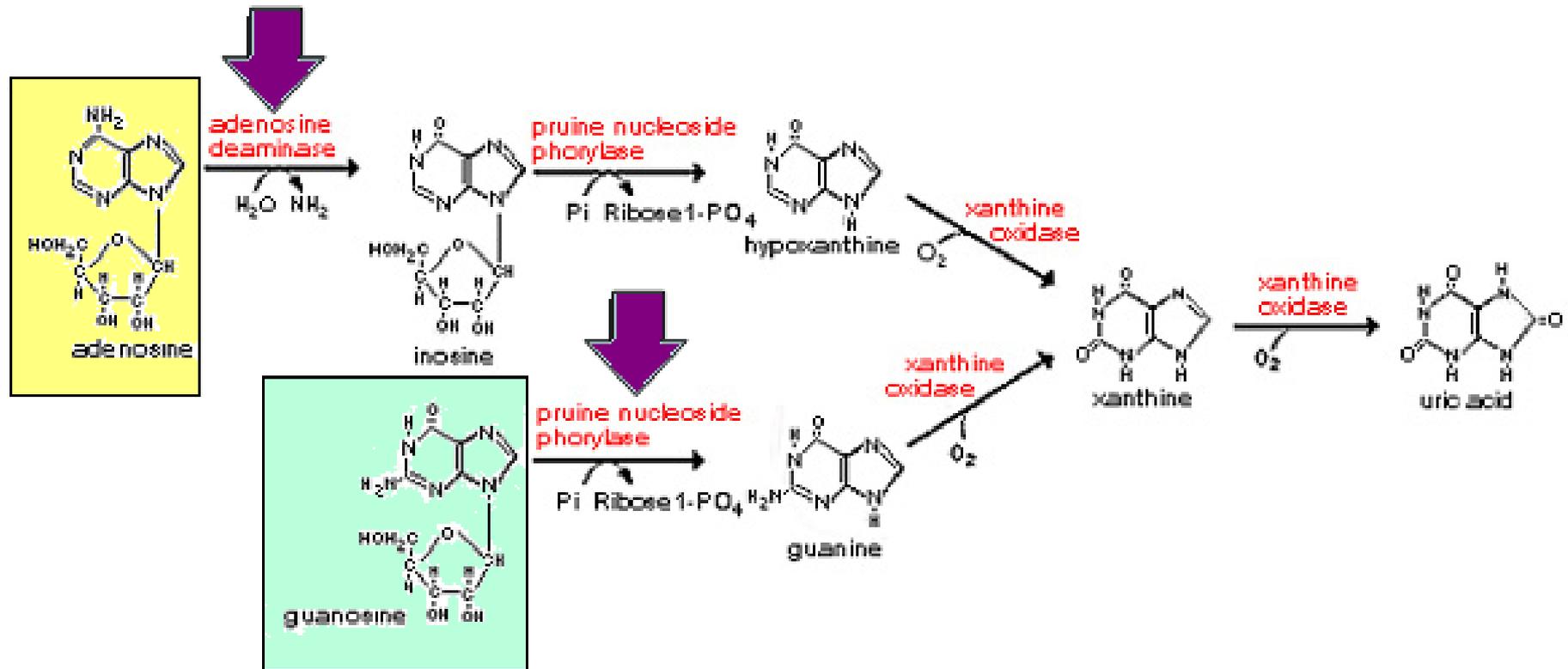
SCID por

- ausencia de cadena γ 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 α 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

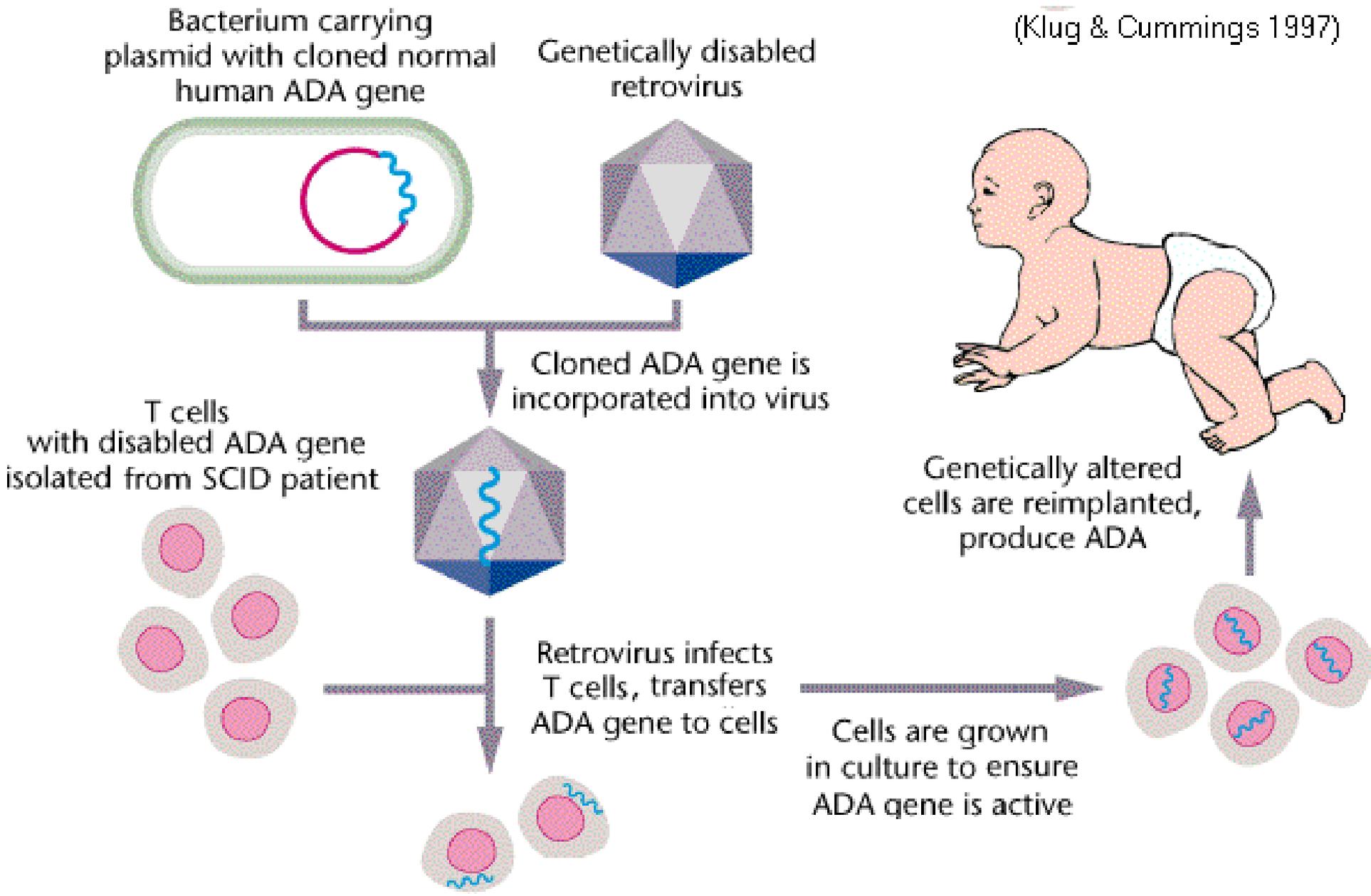
DAVID PHILLIP VETTER

(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)

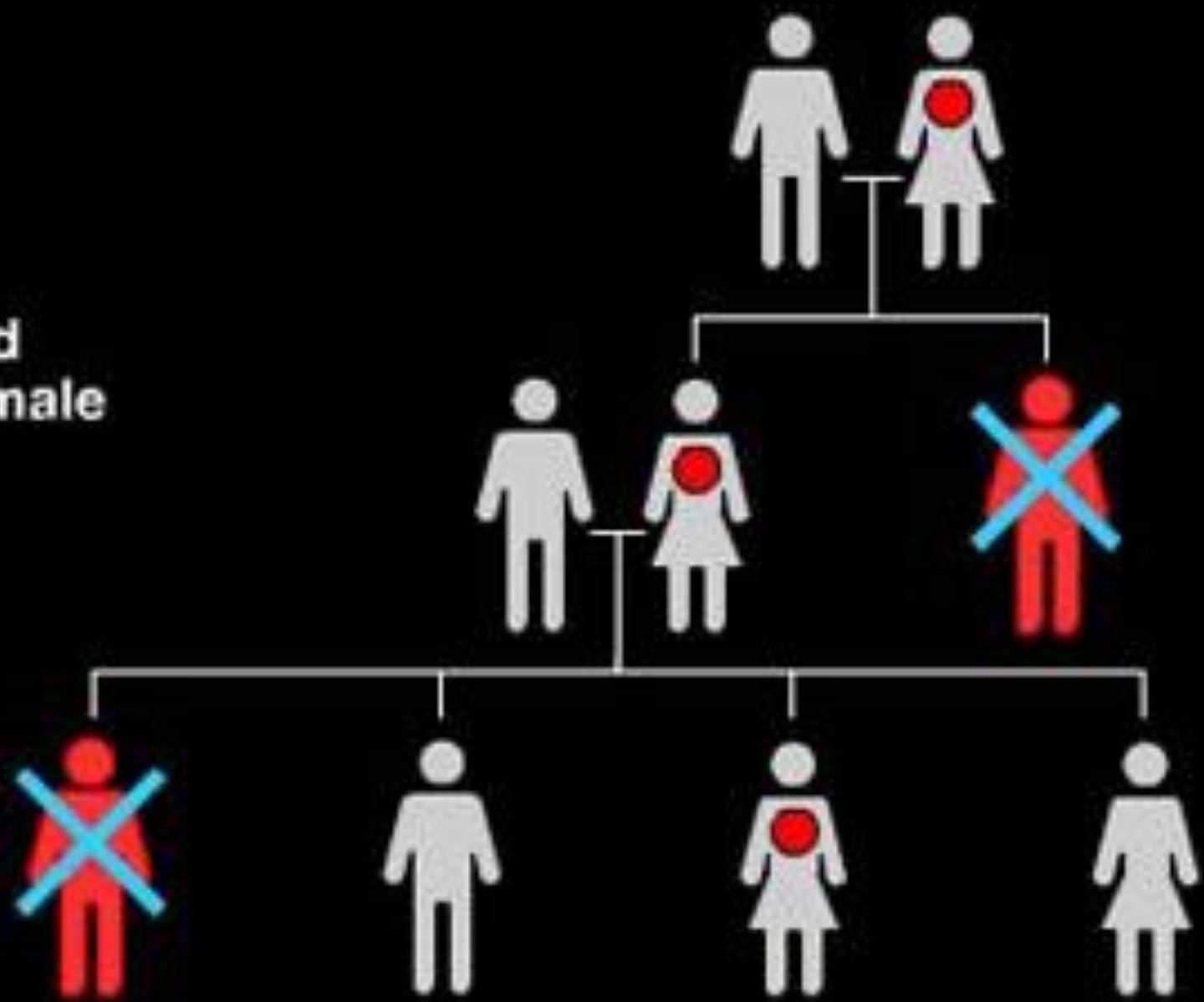


TERAPIA GÉNICA

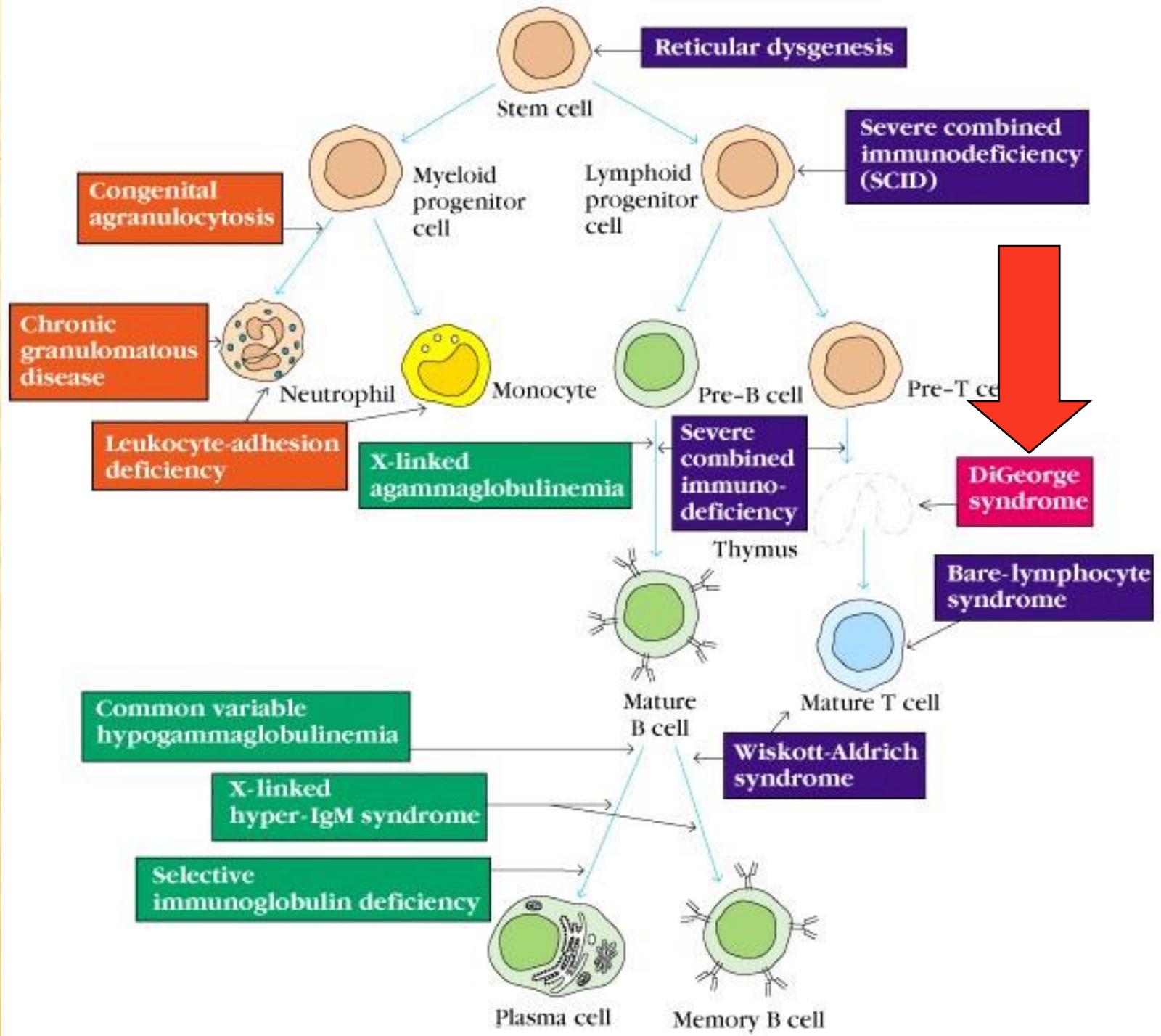


- ✘ El 14 de septiembre de 1990, se introdujo células de médula ósea, tratadas por ingeniería genética, en la vena del brazo de Ashanti de Silva de 4 años . Ashanti de Silva, que sufría de SCID, fue inicialmente tratada con la enzima ADA fabricada en bovinos y fue la primera paciente en recibir terapia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

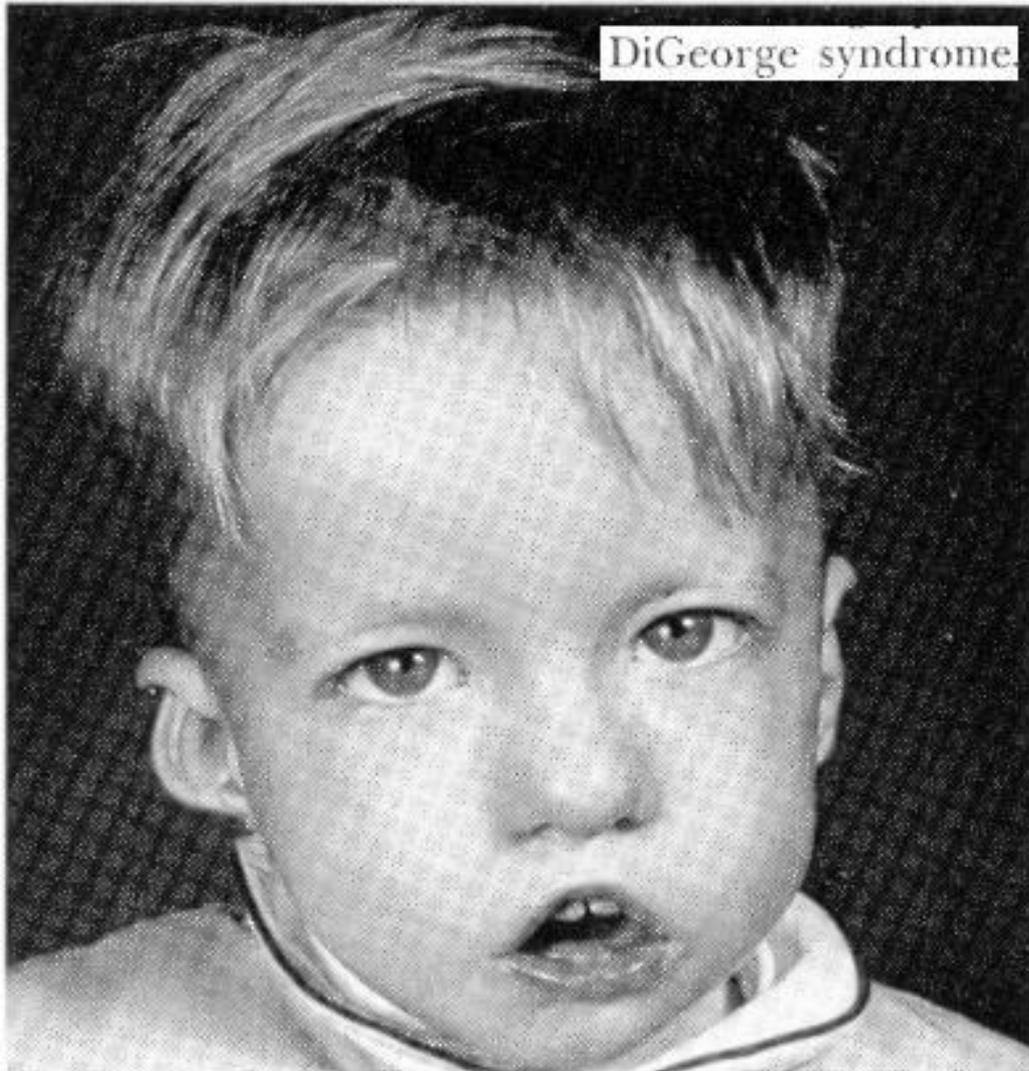
-  male
-  female
-  unaffected carrier female
-  affected male
-  affected male - deceased



SCID



SINDROME DE DI GEORGE



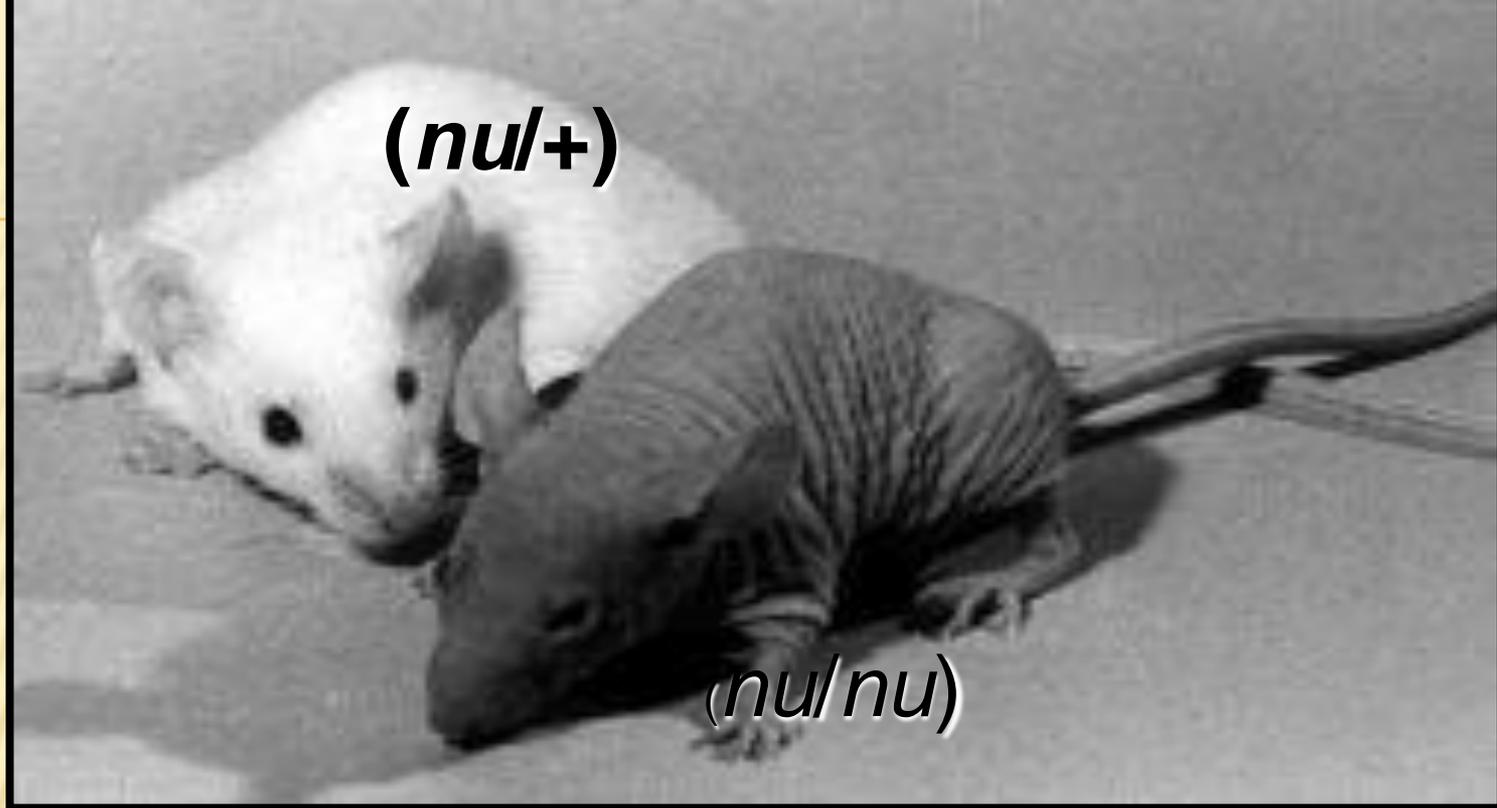
- ✘ **Aplasia Tímica**
 - ↓ respuesta celular
 - ↓ respuesta humoral Ag TD

SINDROME DE DI GEORGE

- ✘ Desarrollo defectuoso del timo (hipoplasia o agenesia) y paratiroides**
- ✘ Delección 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

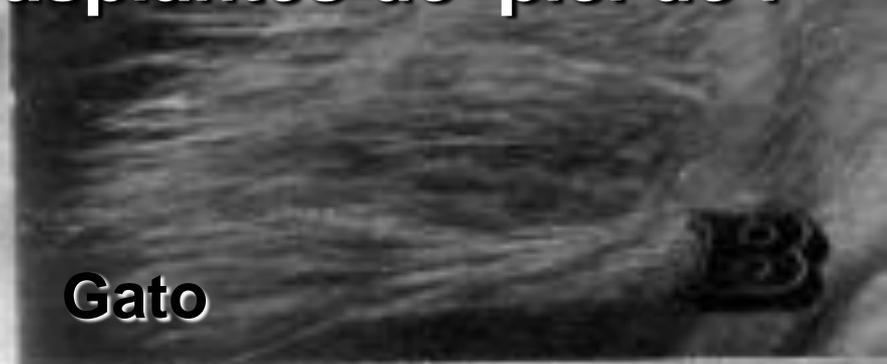


Respuesta DTH

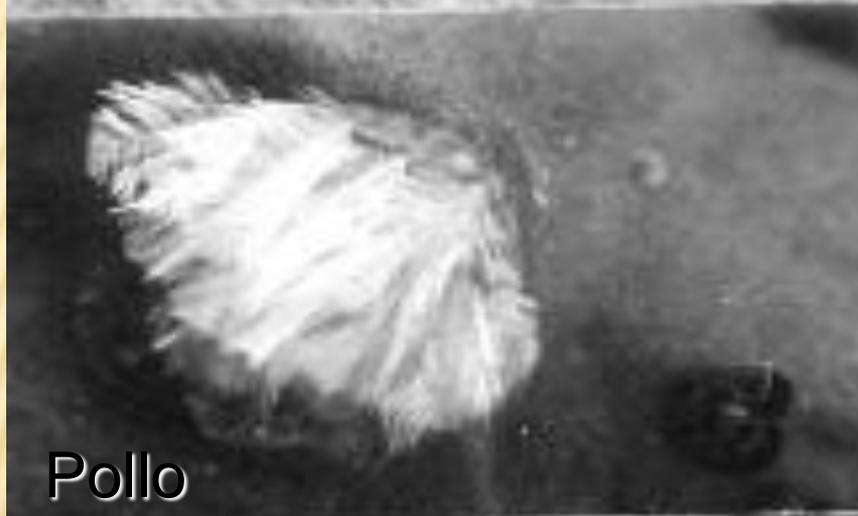
El ratón nu / nu acepta trasplantes de piel de :



Humano



Gato



Pollo



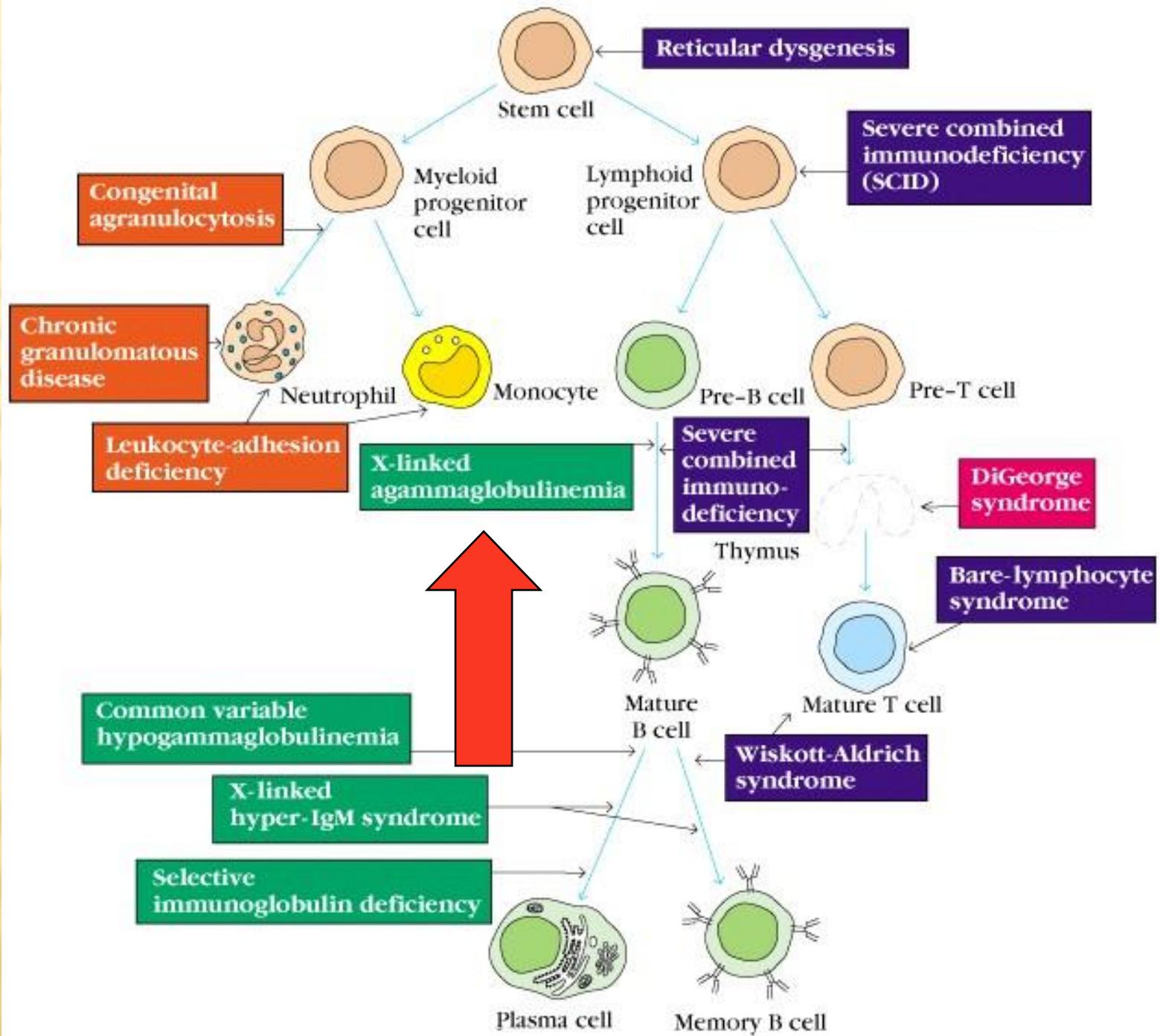
Camaleón



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 γ -globulina

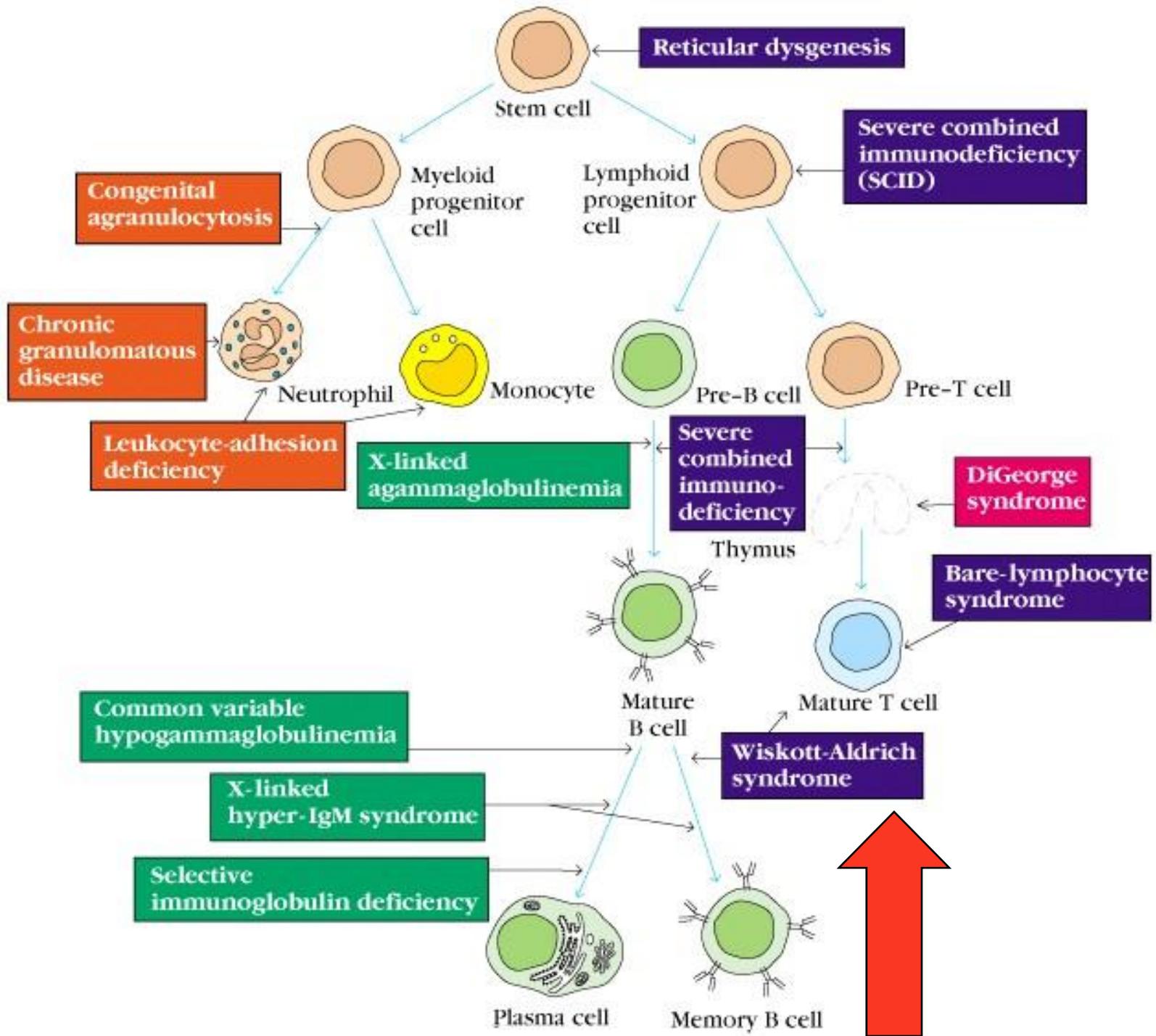
AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA A X

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

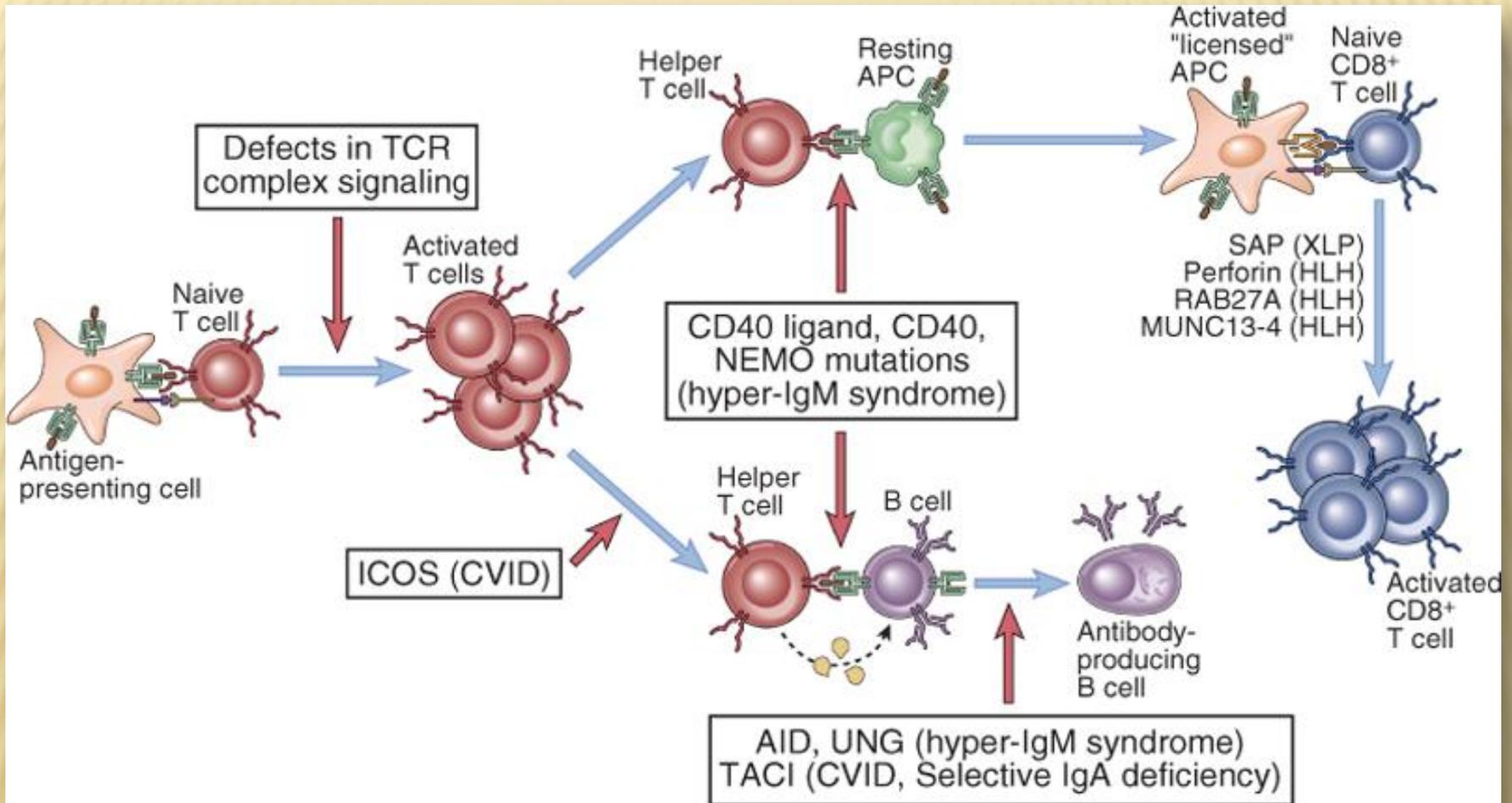
Alta IgG e IgE

Baja inmunidad celular



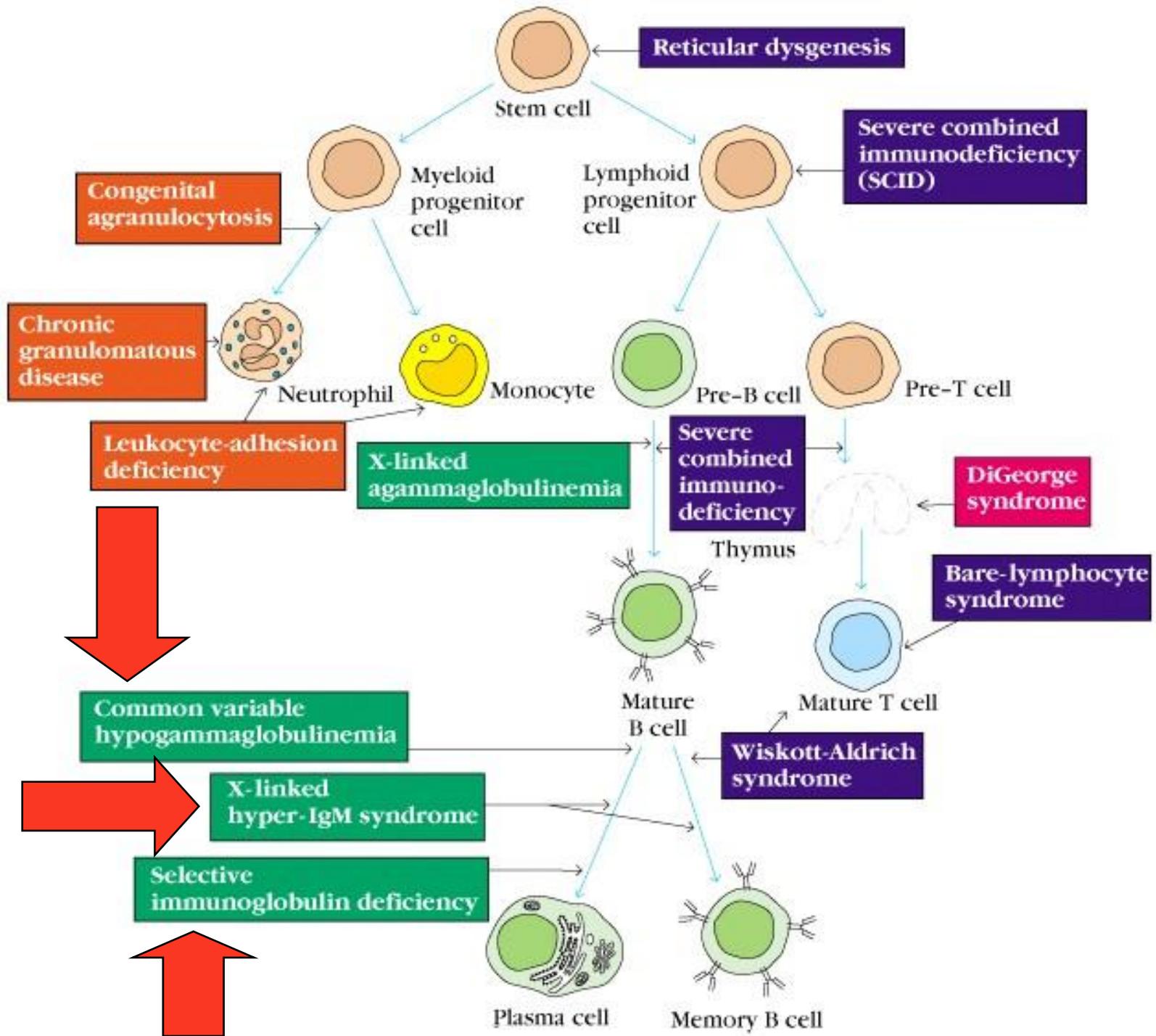
2. Defectos en la activación linfocitaria

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

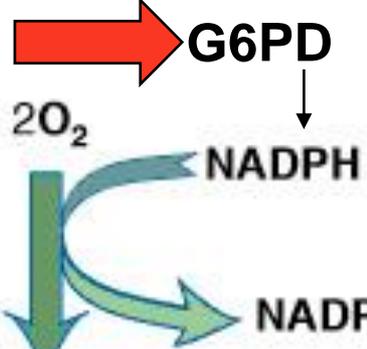
Deficiencias selectivas del isotipo de Ig	Ej. Def. Ig A o Ig G3 + infecciones	↓ linfocitos Th alt.genes Ing
Síndrome de hiper IgM ligado a X	↓ activación de linfocito B	Mutación del ligando de CD40
Inmunodeficiencia variable común	↓ Varios isotipos de Ing	???
Expresión defectuosa de MHC II	↓ inm humoral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

3. Trastornos de la inmunidad innata

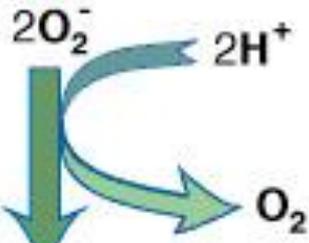
Enfermedad graulomatosa crónica	↓ producción de radicales libres derivados del O ₂	Mutación en gen de la oxidasa
Deficiencia de la adhesión de leucocitos-1 o LAD	↓ integrinas β en leucocitos y endotelio	Mutaciones en el gen de cadenas β
Deficiencia de la adhesión de leucocitos-2	↓ ligandos de selectinas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

Enfermedad Granulomatosa Crónica

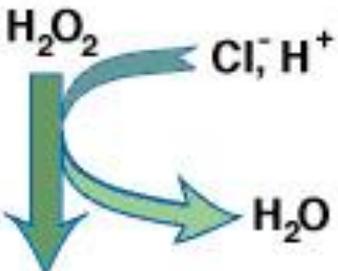
↓
NADPH oxidases



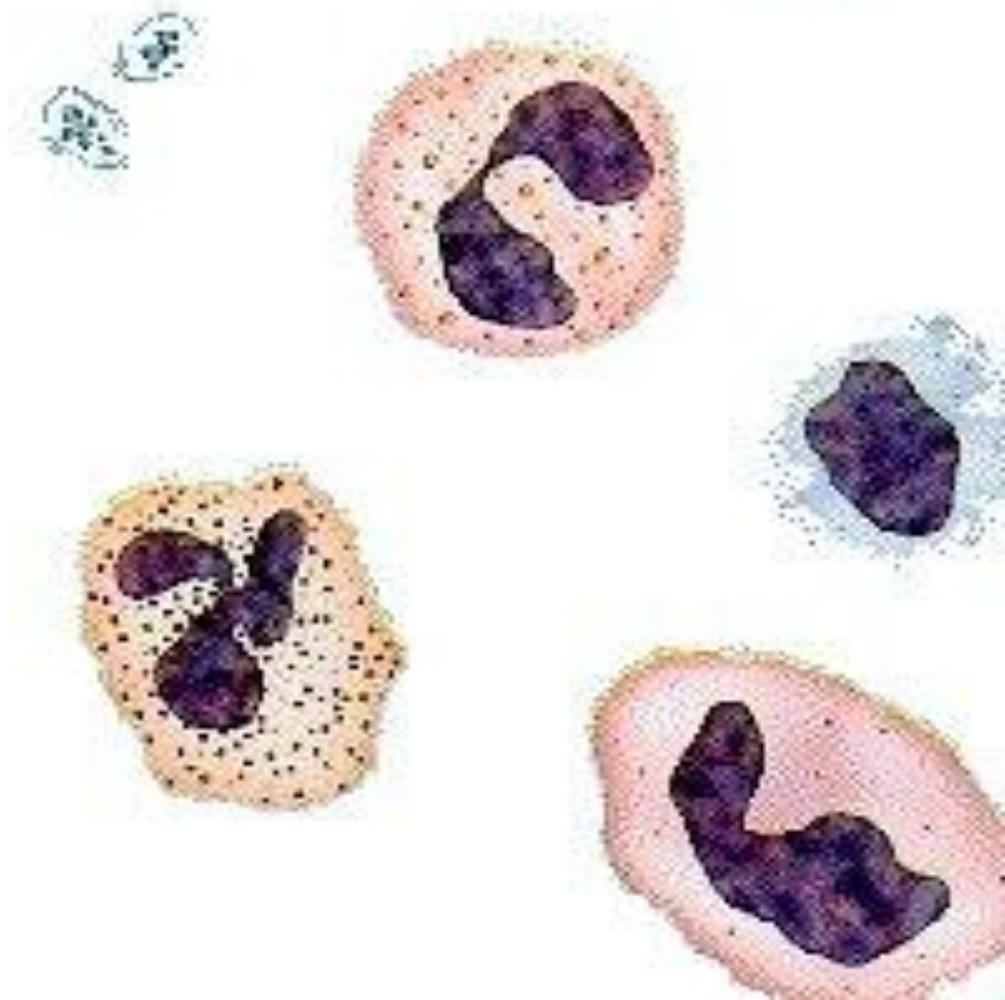
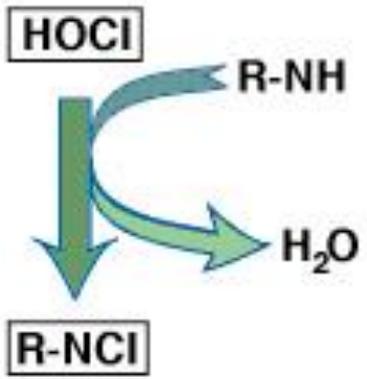
spontaneous



↓
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

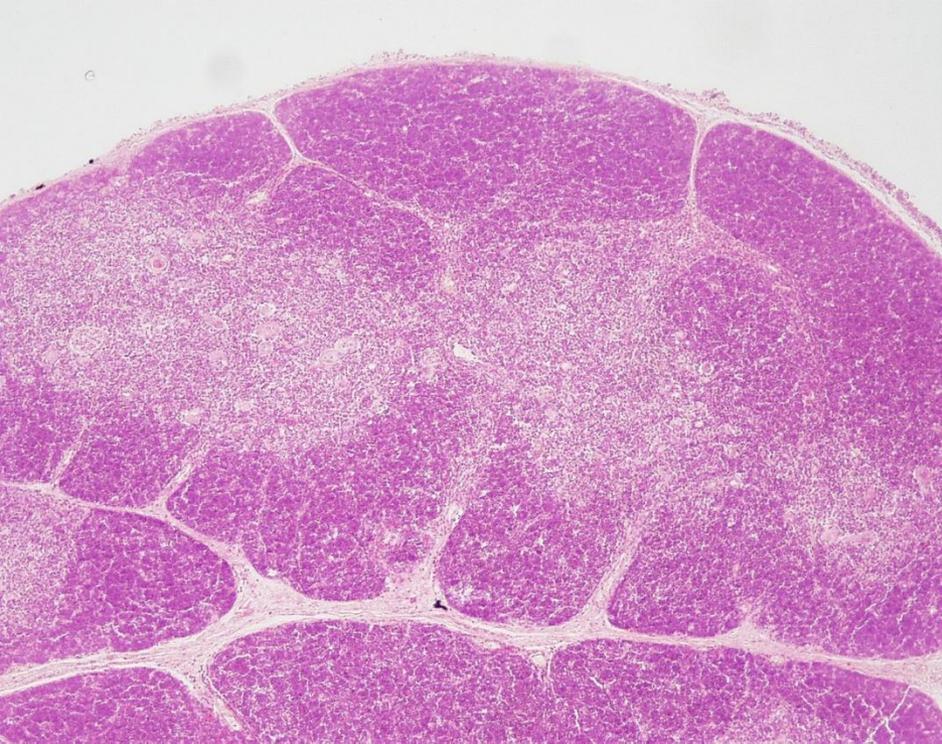
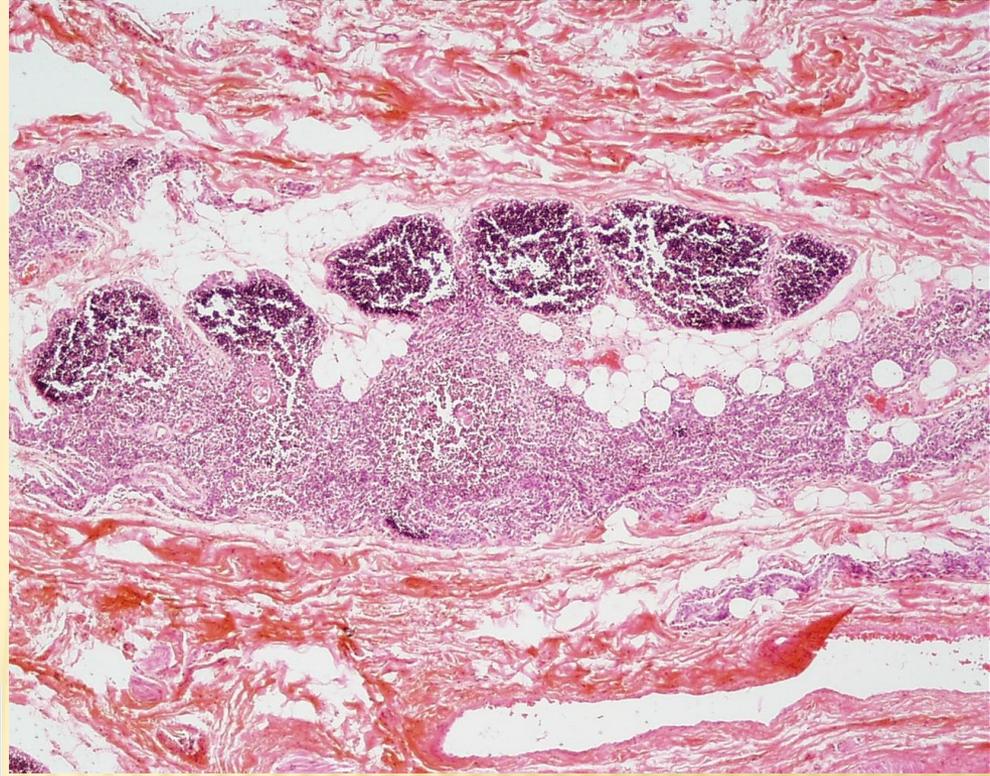
SISTEMA INMUNE EN EL SENESCENTE



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



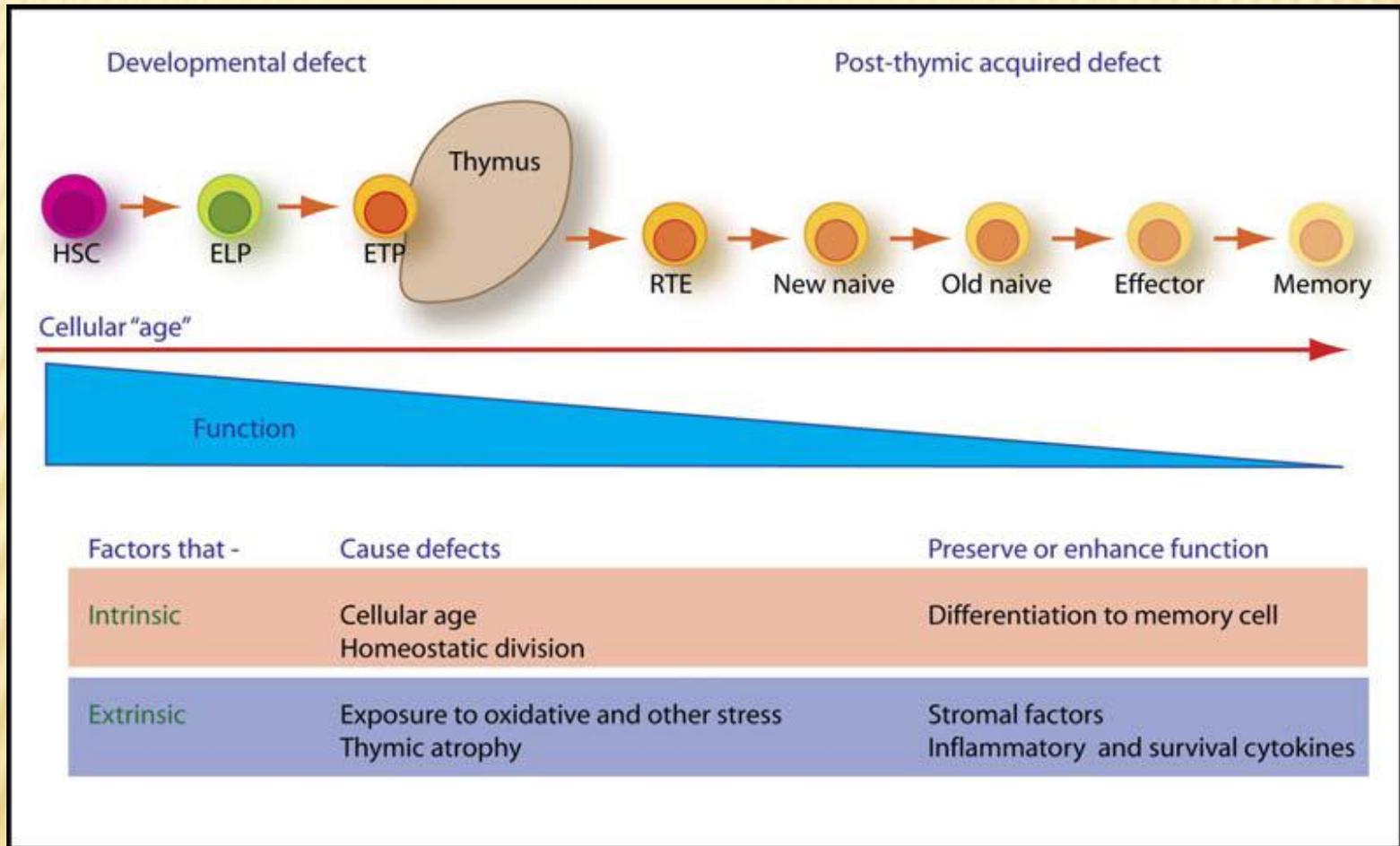
Timo en el
adulto



DISMINUCIÓN SUSTANCIAL EN LA RESPUESTA INMUNE DEBIDO A:

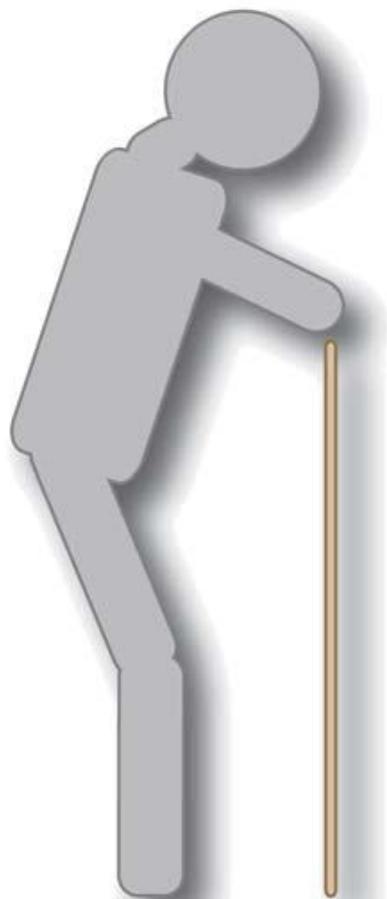
- ✘ Disminución en la capacidad de las células troncales de repoblar el sistema inmune
- ✘ Involución del timo y M.O. y disminución en la entrega de linfocitos vírgenes a la periferia
- ✘ Expansión oligoclonal de linfocitos
- ✘ Incompetencia funcional de los linfocitos de memoria
- ✘ Disminución de la 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



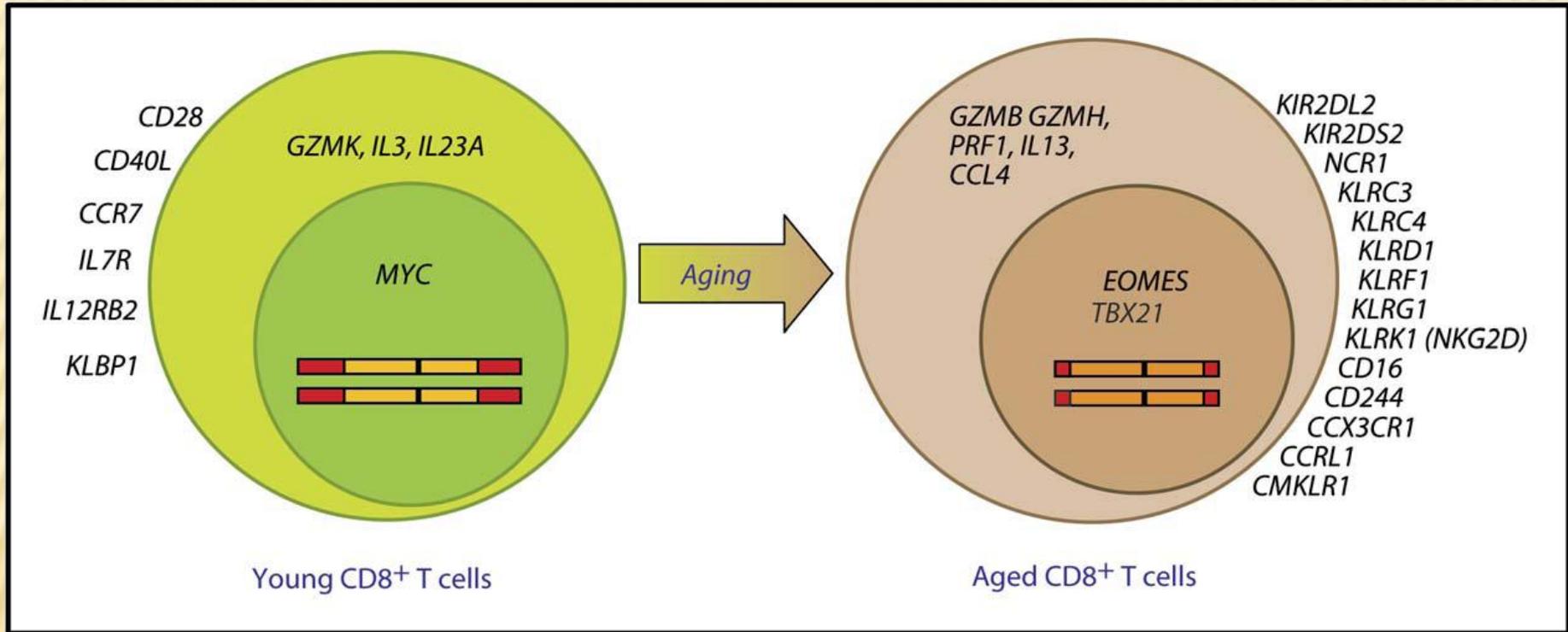
Decreased naïve peripheral
T cells
(from $\sim 3 \times 10^9$ to $\sim 7 \times 10^8$)

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



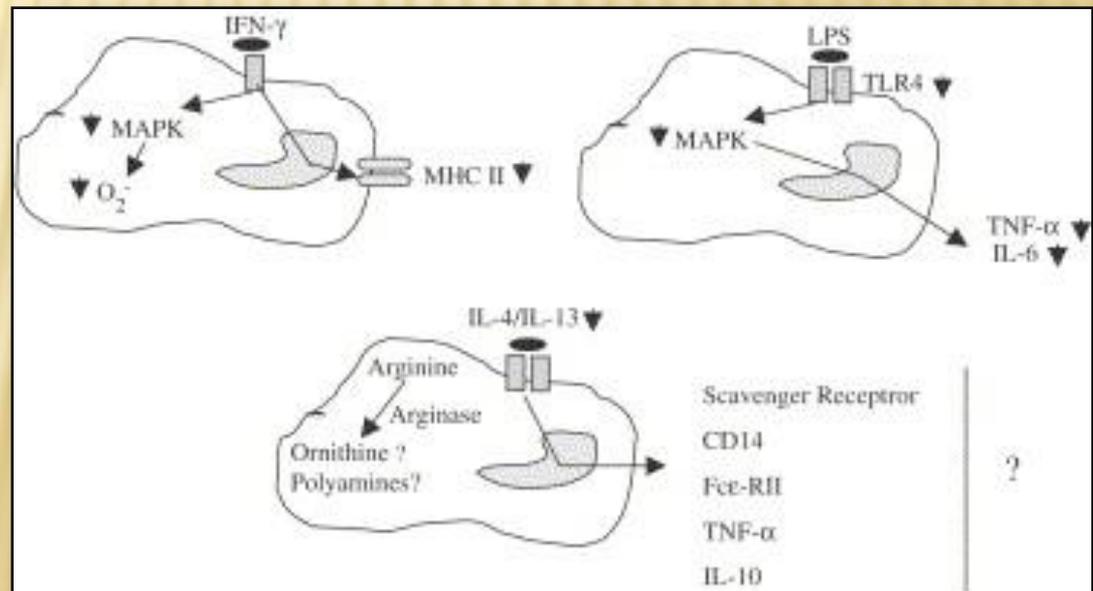
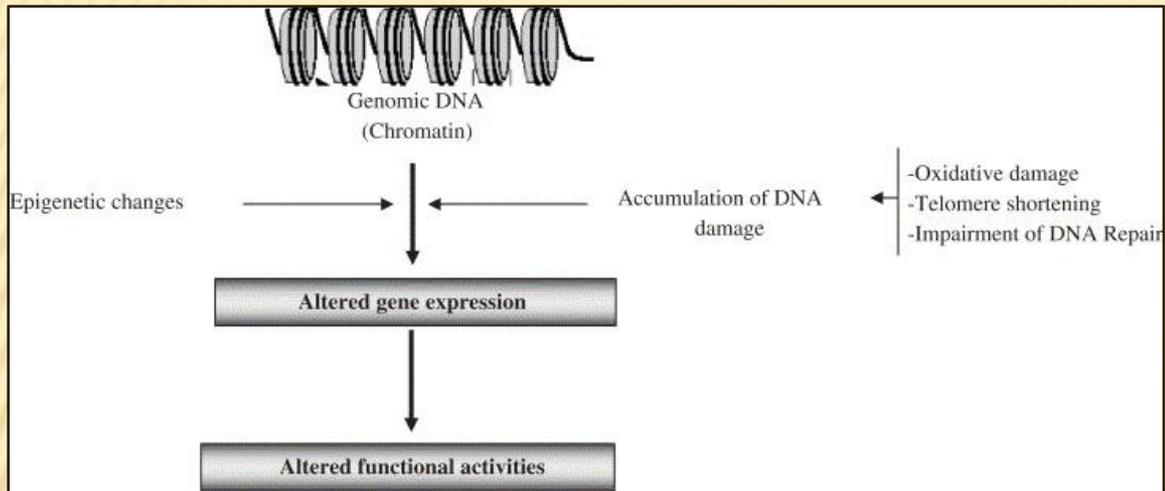
Deficiencias en:

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>Preserved 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>Reduced</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>Increased</p>	<p>PGE2 production</p>		<p>Number of CD16⁺ CD56^{dim} (decreased in frail elderly)</p>

Macrófagos en la vejez



¿Cuándo solicitar evaluación inmunológica en un paciente?

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

FIN

