

Las inmunodeficiencias son enfermedades causadas por ausencia de una respuesta inmune suficiente, según las condiciones normales. Las personas que nacen con un sistema inmune defectuoso debido a la ausencia de genes, o a genes dañados, relacionados con la función inmune, sufren de **inmunodeficiencias congénitas o primarias** que pueden conducir a patologías severas y a menudo fatales. En otros casos, distintos factores tales como uso de drogas, nutrición deficiente, cáncer o enfermedades infecciosas, pueden conducir al desarrollo de **inmunodeficiencias adquiridas**.

Características generales de las inmunodeficiencias:

1. La consecuencia principal de una inmunodeficiencia es que las personas afectadas muestran mayor susceptibilidad a las infecciones, lo que frecuentemente se manifiesta muy temprano en la niñez, pero es clínicamente detectada con posterioridad. Si falla la inmunidad humoral, aumentarán las infecciones por bacterias extracelulares, mientras que si está afectada la inmunidad celular predominarán las infecciones virales o por otros microbios intracelulares. Si estas deficiencias se presentan juntas, la persona afectada será susceptible a la infección por toda clase de microorganismos, incluso los menos patogénicos.
2. Las personas con inmunodeficiencias también son más susceptibles a ciertos tipos de cáncer, especialmente cuando esta afecta a los linfocitos T: los LT juegan un papel importante de "vigilancia" para detener la proliferación de células tumorales.
3. Las inmunodeficiencias pueden resultar de defectos en la maduración y/o activación de linfocitos, o de los mecanismos efectores de la inmunidad innata y adaptativa. Esto explica la gran diversidad clínica y patológica de estas enfermedades, debida en gran parte a que diferentes componentes de la inmunidad innata o adaptativa están involucrados.

Inmunodeficiencias congénitas o primarias.

La primera enfermedad de este tipo fue descrita en 1952, y se denominó **agammaglobulinemia ligada al cromosoma X**. Es causada por mutaciones o deleciones en un gen ubicado en el cromosoma X, que afecta el desarrollo de los linfocitos B precursores de las células plasmáticas productoras de anticuerpos (llamados también inmunoglobulinas o gammaglobulinas). Afecta a niños varones a quienes, la ausencia de anticuerpos, causa infecciones frecuentes por bacterias extracelulares. Su frecuencia es de 1 en 200.000, aproximadamente.

Otro ejemplo es el **síndrome de Di George** causado por un defecto genético que impide, entre otros, el desarrollo del timo, provocando la carencia de inmunidad celular por deficiencia de linfocitos T. Usualmente esta enfermedad es fatal en la infancia.

Hay desórdenes que afectan a ambos tipos de inmunidad, humoral y celular, como la **inmunodeficiencia combinada severa**, que se caracterizan por deficiencias en LT y

LB. Niños con esta patología tienen infecciones severas durante el primer año de vida, a menudo fatales.

En el caso de la inmunidad innata, las anomalías heredadas que la afectan generalmente inciden sobre la función del sistema del complemento y de los fagocitos, importantes en la primera línea defensiva del organismo y participantes de la fase efectora de la inmunidad adaptativa. Se han descrito deficiencias heredadas en las vías de activación clásica, alternativa y de lectinas, las que resultan en infecciones bacterianas recurrentes.

Respecto de los fagocitos, se han descrito diversas actividades defectuosas las que se relacionan con incapacidad para matar microbios ingeridos o intracelulares, fallas en la fusión de fagosomas y lisosomas, deficiencias en la adhesión y migración hacia focos infecciosos.

Inmunodeficiencias adquiridas o secundarias, son enfermedades que se desarrollan debido a anomalías que no tienen causa genética sino adquirida durante la vida. Las inmunodeficiencias adquiridas son causadas por dos tipos principales de mecanismos patogénicos. Uno es la supresión de la respuesta inmune, o inmunosupresión, que se puede desarrollar como una complicación de otros procesos patológicos, tales como nutrición deficiente, cáncer diseminado o infección de células del sistema inmune con agentes patógenos, como la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El otro puede ocurrir como complicación de la terapia para otra enfermedad, por ejemplo el tratamiento con drogas inmunosupresoras que se dan intencionalmente a algunos pacientes, ya sea para tratamiento de enfermedades inflamatorias, para prevenir el rechazo de trasplantes, o para tratamiento del cáncer. Las drogas usadas para quimioterapia del cáncer pueden matar o inhibir la función de los linfocitos y de otros leucocitos, por lo que la quimioterapia casi siempre conlleva un periodo de inmunosupresión, acompañado de un riesgo mayor a infecciones.

Tabla 1. Ejemplos de inmunodeficiencias adquiridas.

CAUSA	MECANISMO
Desnutrición proteica y calórica	Inhibición de la maduración y función linfocitaria
Irradiación y quimioterapia contra el cáncer	Disminuye la maduración de células en la médula ósea
Cáncer diseminado y leucemia	Fallas en el desarrollo y maduración de leucocitos
Inmunosupresión por drogas debida a trasplantes	Activación disminuida de linfocitos
Remoción del bazo	Fagocitosis disminuida
Infección por VIH	Disminución severa de LT-CD4+

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se caracteriza por una inmunosupresión severa asociada con infecciones oportunistas, aparición de neoplasias y degeneración del sistema nervioso central. Se produce porque el VIH infecta diferentes células del sistema inmune como macrófagos, células dendríticas y, principalmente, linfocitos T CD4+ (LT-CD4+).

Historia: En 1981, en la ciudad de Los Ángeles, California, aparecieron varios casos de neumonía provocada por un hongo denominado *Pneumocystis carinii*. Esta era una enfermedad extremadamente rara que afectaba sólo a individuos inmunosuprimidos. Muy pronto los investigadores relacionaron la aparición de esta enfermedad con la incidencia inusual de otra enfermedad muy rara: el cáncer a la piel y a los vasos sanguíneos llamado sarcoma de Kaposi. Todas las personas afectadas eran hombres jóvenes, homosexuales, y todos mostraban pérdida de su función inmune. Alrededor de 1983, se identificó al patógeno causante de esta pérdida de función inmunitaria como un virus que infectaba selectivamente los linfocitos T colaboradores (TH o T-CD4+), hoy conocido como VIH.

Se piensa que este virus surgió a partir de la mutación de otro virus que había sido endémico dentro de la vida silvestre de África Central. Estudios genéticos han permitido concluir que el virus VIH, encontrado en todo el mundo en humanos) está relacionado genéticamente con el virus de la inmunodeficiencia en simios (VIS). Aparentemente, las infecciones producidas por el VIS, recientemente (sXX) llegaron a la población humana calculándose que la transición ocurrió alrededor de 1930. Se cree que la causa de la diseminación mundial de la enfermedad fue que la urbanización de las poblaciones del África Central trajo consigo un aumento de la prostitución y el crecimiento de las vías de transporte, lo cual contribuyó a un aumento de la promiscuidad sexual.

Infección por VIH.

La infección por VIH comienza con una fase aguda que es sólo parcialmente controlada por la respuesta inmune adaptativa y luego avanza hacia una infección progresiva, crónica, de los tejidos linfoides periféricos. Usualmente el virus entra a través del epitelio mucoso y las siguientes etapas del proceso se pueden describir en tres fases: aguda, de transición y crónica.

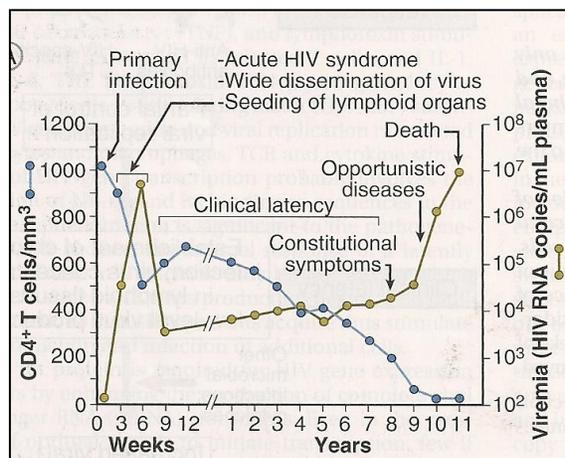
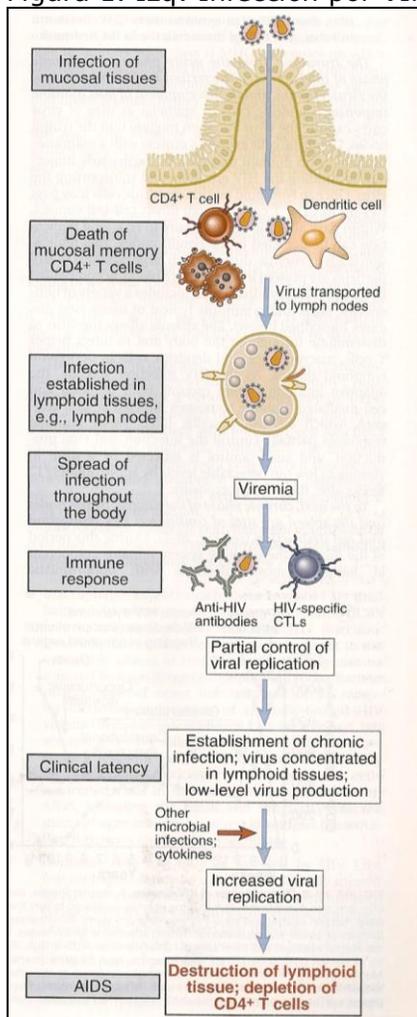
Fase aguda: Es la etapa temprana de la infección y se caracteriza por la infección y muerte de células de memoria, LT-CD4+, que expresan un receptor de superficie llamado CCR5. Los tejidos mucosos son los principales reservorios de LT del cuerpo, y los sitios de mayor acumulación (o residencia) de LT de memoria, por lo que esta pérdida local de células se refleja en una depleción considerable de linfocitos. Es así que en dos semanas la mayoría de las células T-CD4+ del organismo pueden ser destruidas.

La fase aguda puede ser monitoreada midiendo la cantidad de virus en el plasma del paciente, o mediante el recuento de LT-CD4+ en la sangre. Se caracteriza por la diseminación del virus, viremia y desarrollo de la respuesta inmune humoral del hospedero infectado. Se desarrolla en un 50% a 70% de los adultos infectados, 3 a 6 semanas después de la infección. En muchos pacientes la infección es "oculta" y no hay signos ni síntomas.

Una vez que el virus entra en contacto con el epitelio mucoso, las células dendríticas presentes en el sitio de entrada capturan virus y luego migran hacia los nódulos linfáticos. Una vez en el tejido linfoide, las células dendríticas pueden pasar el virus a LT-CD4+ por contacto directo célula - célula. Unos días después de la primera exposición al virus. Se puede detectar replicación viral en nódulos linfáticos. Esta replicación conduce a viremia, durante la cual grandes cantidades de partículas virales aparecen presentes en la sangre del paciente, acompañada por un síndrome agudo que incluye una variedad de signos inespecíficos y síntomas típicos de muchas enfermedades virales. La viremia permite al virus diseminarse a través del cuerpo e infectar a linfocitos colaboradores, LT CD4+, macrófagos y células dendríticas en tejidos linfoides periféricos.

A medida que la infección por VIH se disemina, la respuesta inmune adaptativa se desarrolla tanto en su forma humoral como celular, dirigida a antígenos específicos del virus. Esta respuesta inmune controla parcialmente la infección y la producción de virus, lo que se refleja en una disminución notable de la viremia a niveles bajos pero detectables, aproximadamente 12 semanas después de la primera exposición al virus.

Figura 1. Izq: Infección por VIH y SIDA. Der: Esquema del curso clínico de la infección.



Fase crónica o de latencia clínica: en esta fase, los ganglios linfáticos y el bazo son sitios de replicación continua del VIH, acompañada de destrucción celular. Durante esta fase, el sistema inmune permanece competente para manejar la mayoría de las infecciones por microbios oportunistas. Los pacientes son asintomáticos, y no hay manifestaciones clínicas de la infección. Es por esto que esta fase se conoce como período de **latencia clínica**.

Aunque la mayoría de LT periféricos no portan el virus, la destrucción de LT-CD4+ dentro del tejido linfóide progresa continuamente durante el periodo de latencia, de modo que el número de estas células en la circulación comienza a decaer. Al comienzo, el organismo puede seguir produciendo LT-CD4+ y reemplazar a las que van muriendo, casi a la misma velocidad a la que son destruidas. En un período de años, la proliferación viral y la destrucción continua de LT, conduce a la declinación en el número de estos linfocitos, tanto en el tejido linfóide como en la circulación.

Esta fase puede durar muchos años, pero a medida que la enfermedad progresa los pacientes se hacen más susceptibles a otras infecciones, y la respuesta inmune a estas infecciones puede estimular la producción de VIH y acelerar la destrucción del sistema inmune. La fase crónica progresa, generalmente, a la fase letal llamada SIDA pero su curso clínico es muy variable encontrándose algunos individuos que por largo tiempo se mantienen sin progreso de la infección.

SIDA: La infección por VIH resulta, finalmente, en una función disminuida de la respuesta inmune humoral y celular, siendo este último su efecto más notable. Hay varios mecanismos involucrados en la destrucción y pérdida de LT-CD4+, los que incluyen efectos citopáticos directos del virus sobre las células, como son el efecto citopático directo del VIH sobre LT que se asocia con la producción de virus al interior de la célula infectada (principal causa de disminución del número de linfocitos T), y efectos tóxicos directos, tales como permeabilidad aumentada de la membrana plasmática que conduce a lisis osmótica, y la interferencia con la síntesis de proteínas de la célula.

El progreso de la infección por VIH también se sigue por el recuento de las poblaciones de linfocitos T, cuyo propósito es disponer de una guía para el tratamiento, como saber cuando administrar ciertas drogas. Un individuo sano tiene 800 a 1000 células T-CD4+ /mm³, por lo que un recuento menor a 200 células/mm³ se considera diagnóstico para SIDA.

Los pacientes con SIDA sufren una combinación de infecciones oportunistas, neoplasias, neuropatías, nefropatías (falla renal), degeneración del sistema nervioso central (encefalopatías), y caquexia (pérdida patológica progresiva de masa muscular) (Tabla 2).

En la actualidad, muchas de estas consecuencias devastadoras de la infección por VIH se pueden reducir significativamente con la triterapia antirretroviral combinada.

Tabla 2. Infecciones oportunistas y otras patologías asociadas al SIDA

Phase of disease	Clinical feature
Acute HIV disease	Fever, headaches, sore throat with pharyngitis, generalized lymphadenopathy, rashes
Clinical latency period	Declining blood CD4 ⁺ T cell amount
AIDS	<p>Opportunistic infections:</p> <p>Protozoa (<i>Toxoplasma Cryptosporidium</i>)</p> <p>Bacteria (<i>Mycobacterium avium, Nocardia, Salmonella</i>)</p> <p>Fungi (<i>Candida, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Pneumocystis</i>)</p> <p>Viruses (<i>cytomegalovirus, herpes simplex, varicella-zoster</i>)</p> <p>Tumors:</p> <p>Lymphomas (including EBV-associated B cell lymphomas)</p> <p>Kaposi's sarcoma</p> <p>Cervical carcinoma</p> <p>Encephalopathy</p> <p>Wasting syndrome</p>
<p><i>Abbreviations:</i> AIDS, acquired immune deficiency syndrome; EBV, Epstein-Barr virus.</p>	

Respuesta inmune a VIH

El progreso desde la infección inicial por VIH a SIDA usualmente demora entre 5 a 10 años en adultos. La proliferación viral es notablemente alta y los virus generados inducen una respuesta humoral y celular específica, pero esta proporciona una protección limitada. La respuesta inmune inicial al VIH es muy similar a la de otros virus y contribuye, efectivamente, para eliminar la mayoría de los virus presentes en la sangre y en células T circulantes. Sin embargo es claro que el sistema inmune no es capaz de erradicar todos los virus, y la infección sobrepasa su capacidad defensiva en la mayoría de los individuos.

La respuesta innata al virus incluye péptidos antimicrobianos llamados **defensinas**, células NK, células dendríticas, y el sistema del complemento, pero el papel que cumple contra la infección no se ha establecido.

La respuesta inmune adaptativa inicial, se caracteriza por linfocitos T-CD8⁺ específicos para VIH. Estas células citolíticas controlan la infección en la fase aguda, pero la aparición de nuevas variantes del virus durante la infección (con antígenos mutados) la hace inefectiva.

La presencia de altos títulos (concentración) de anticuerpos a diferentes antígenos virales, principalmente moléculas de glicoproteínas de la envoltura del virus, como

gp120 y gp 41, es detectable dentro de 6 a 9 semanas después de la infección en la mayoría de los individuos infectados por VIH. Estos anticuerpos no son neutralizantes y generalmente son pobres inhibidores de la infectividad del virus o de sus efectos citopáticos. Así, el efecto de estos anticuerpos sobre el control del virus es poco claro.

Figura 2. Respuesta inmune a la infección por VIH: Una respuesta de LTC a VIH es detectable 2 a 3 semanas después de la infección inicial y alcanza un peak entre las 9 y 12 semanas.

.Durante este tiempo ocurre una expansión marcada de LT CD8 virus específicos, y mas del 10% de los LTC de un paciente pueden ser específicos para VIH a las 12 semanas. La respuesta humoral al virus también alcanza un peak aprox. a las 12 semanas.

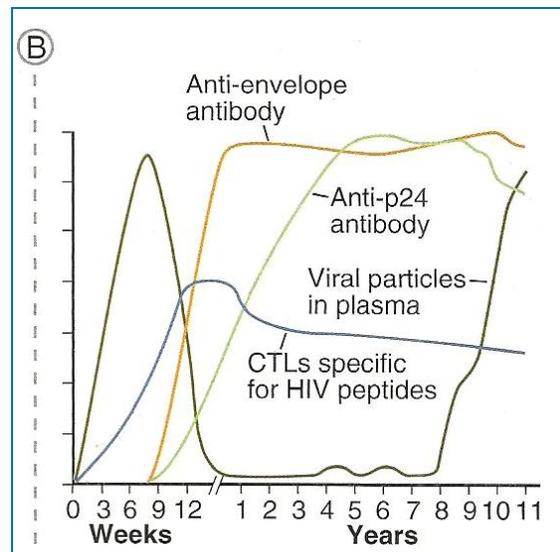
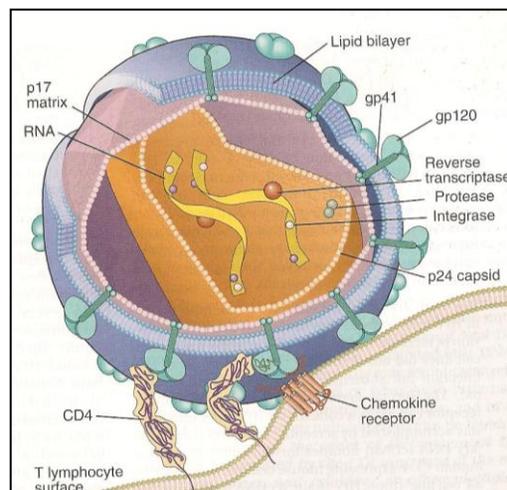


Figura 3. Esquema de la estructura del VIH.

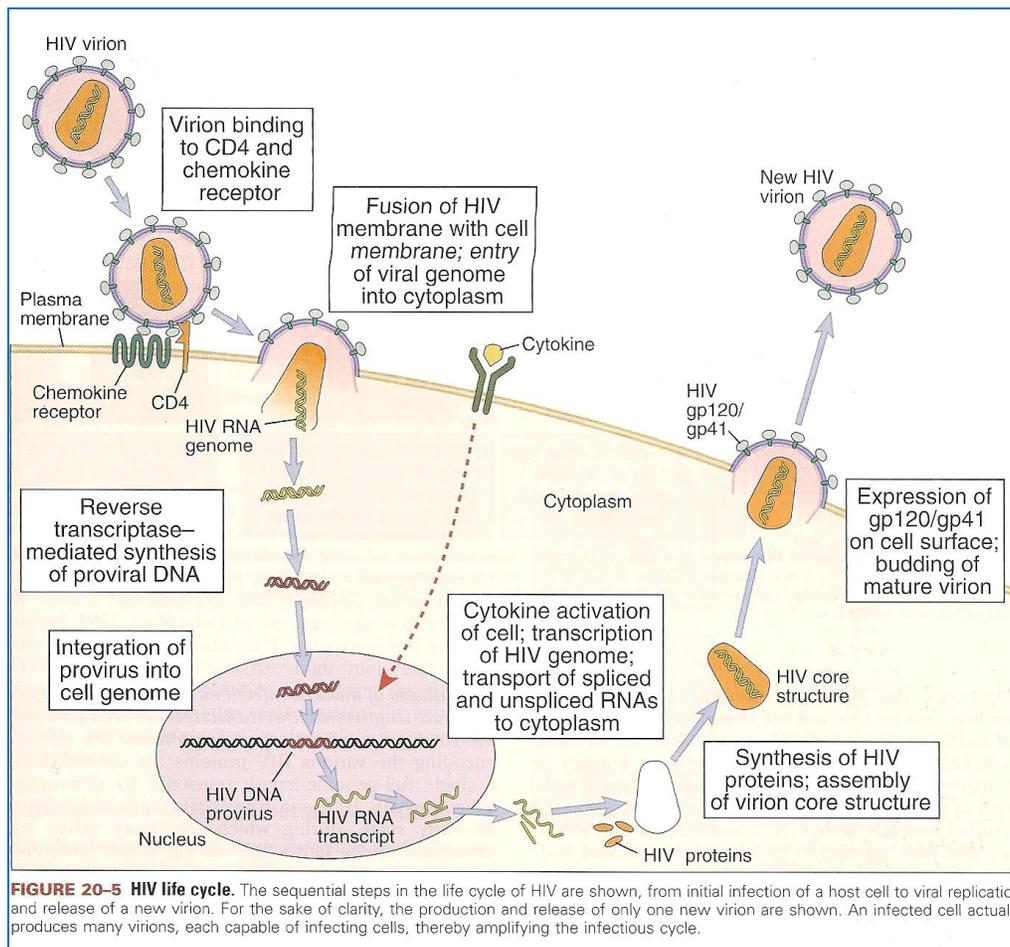


Ciclo de vida del VIH

-El VIH presenta un ciclo de vida complejo.

-Las células blanco son principalmente LTCD4 pero también macrófagos, células dendríticas, células neurales y otras.

-El receptor celular del virus es CD4, pero también involucra co-receptores como CXCR4 y CCR5, que potencian el tropismo del virus hacia linfocitos o hacia macrófagos, respectivamente.



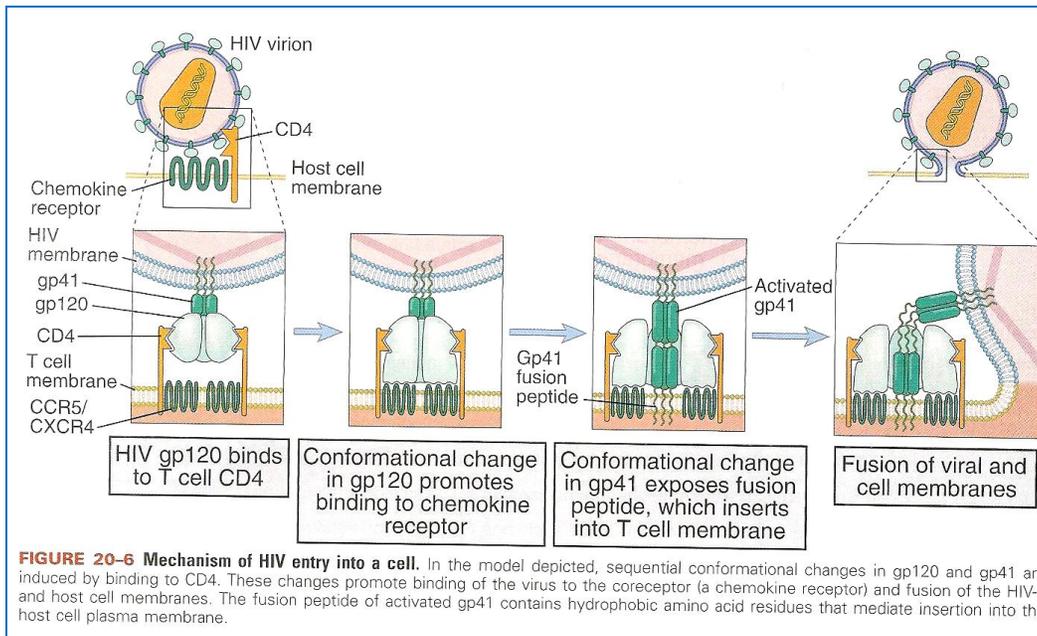


Table 12-4. Chemokines and Chemokine Receptors

Chemokine	Original name	Chemokine receptor	Major function
CC chemokines			
CCL1	I-309	CCR8	Monocyte recruitment and endothelial cell migration
CCL2	MCP-1	CCR2	Mixed leukocyte recruitment
CCL3	MIP-1 α	CCR1, CCR5	Mixed leukocyte recruitment
CCL4	MIP-1 β	CCR5	T cell, dendritic cell, monocyte, and NK recruitment; HIV coreceptor
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5	Mixed leukocyte recruitment
CCL7	MCP-3	CCR1, CCR2, CCR3	Mixed leukocyte recruitment
CCL8	MCP-2	CCR3, CCR5	Mixed leukocyte recruitment
CCL9/CCL10		CCR1	?
CCL11	Eotaxin	CCR3	Eosinophil, basophil, and T _H 2 recruitment
CCL12	Unknown	CCR2	Mixed leukocyte recruitment
CCL13	MCP-4	CCR2, CCR3	Mixed leukocyte recruitment
CCL14	HHC-1	CCR1, CCR5	?
CCL15	MIP-1 δ	CCR1, CCR3	Mixed leukocyte recruitment
CCL16	HHC-4	CCR1, CCR2	?
CCL17	TARC	CCR4	T cell and basophil recruitment
CCL18	DC-CK1	?	Lymphocyte and dendritic cell homing
CCL19	MIP-3 β /ELC	CCR7	T cell and dendritic cell migration into parafollicular zones of lymph nodes
CCL20	MIP-3 α	CCR6	?
CCL21	SLC	CCR7	T cell and dendritic cell migration into parafollicular zones of lymph nodes
CCL22	MDC	CCR4	T cell and basophil recruitment
CCL23	MPIF-1	CCR1	?
CCL24	Eotaxin-2	CCR3	Eosinophil, basophil, and T _H 2 recruitment
CCL25	TECK	CCR9	Astrocyte migration
CCL26	Eotaxin-3	CCR3	Eosinophil, basophil, and T _H 2 recruitment
CCL27	CTACK	CCR10	Dermal cell migration
CCL28	MEC	CCR10	Dermal cell migration

Mecanismos de evasión de la respuesta inmune por VIH.

Hay varios mecanismos que pueden contribuir a la evasión de la respuesta inmune por el VIH. El primero se relaciona con la alta tasa de mutación del virus VIH, debido al mecanismo de transcripción reversa que requiere para su proliferación, lo que le permite no ser detectado por anticuerpos ni por linfocitos T específicos.

Un segundo mecanismo se relaciona con la inhibición de la expresión de moléculas MHC-I en las células infectadas, por lo que no pueden ser reconocidas en forma eficiente por LTC (LT-CD8+). Un tercer mecanismo es que la infección por VIH puede inhibir la inmunidad celular. Casi todos los virus son producidos por LT-CD4+ infectados, los cuales sobreviven sólo alrededor de 2 días (normalmente viven varios años). Para contrarrestar esta pérdida, el organismo produce un promedio de 2 billones de LT-CD4+ por día, sin embargo, después de un tiempo, hay una pérdida neta diaria de al menos 20 millones de ellas. Esta pérdida es uno de los principales indicadores del progreso de la infección por VIH, virus que prolifera a pesar de todos los esfuerzos del sistema inmune para controlarlo.

La infección por VIH es devastadora para el sistema inmune dejándolo incapacitado para responder efectivamente a otras infecciones, en su mayoría oportunistas, y a neoplasias, las que al desarrollarse conforman el síndrome de inmunodeficiencia adquirida característico del estado final de la infección por VIH.

- VIH ha infectado entre 50 y 60 millones de personas en el mundo, ha causado la muerte de unos 22 a 25 millones y más de 42 millones viven positivos.
- Actualmente no hay vacuna ni cura efectiva para VIH.
- Nuevas terapias retrovirales se están preparando.

En la clínica: utilizar siempre correctamente las medidas de bioseguridad.

* * *