

# Errores Innatos de la Inmunidad

Seminario 11

## Objetivos del aprendizaje

1. Conocer las particularidades de la respuesta inmune en la infancia.
2. Definir y reconocer las características clínicas generales.
3. Conocer las características particulares de las inmunodeficiencias representativas de cada grupo.
4. Conocer e interpretar las técnicas diagnósticas utilizadas en el diagnóstico

# Tolerancia materno fetal

Durante el embarazo hay una polarización del SI materno hacia un perfil Th2 para proteger al feto.



Las células trofoblasticas de la placenta cumplen una importante actividad regulatoria.

Las células progenitoras hematopoyéticas aparecen en el saco vitelino hacia la 3° semana de gestación.

Migran al hígado fetal entre la 8° y 10° sg.

En la medula ósea la hematopoyesis comienza al 4° mes de vida fetal.

# Periodo de Ventana

RN



6-9 m



**Polarización  
Th2**



IL 10



Moléculas de clase II del CMH  
CPA

## El SI en los primeros años de vida

- Contamos con un SI competente pero inmaduro.
- Comienza a desarrollarse a medida que recibe diferentes estímulos antigénicos.
- La respuesta inmune innata resulta fundamental frente a las infecciones por diferentes microorganismos.
- Esta inmadurez del SI genera una mayor susceptibilidad a infecciones virales y por bacterias capsuladas.

# Respuesta Inmune Innata



## **Células dendríticas convencionales**

- Disminución de la endocitosis
- Disminución de la quimiotaxis
- Disminución de la expresión de moléculas de clase II del CMH.

## **Sistema Fagocítico**

- Disminución de la expresión de moléculas de clase II del CMH.
- Disminución de la quimiotaxis, de la actividad fagocítica y del estallido respiratorio.
- Disminución de la producción de INF $\gamma$ .
- Menor población de macrófagos en la zona marginal del bazo

## **Células NK**

- Menor actividad citotóxica

## **Complemento**

- Disminución de la síntesis hepática de proteínas del complemento hasta los 6 meses de vida.

## **Disminución de la síntesis de citoquinas y quimiocinas**

# Respuesta Inmune Adaptativa



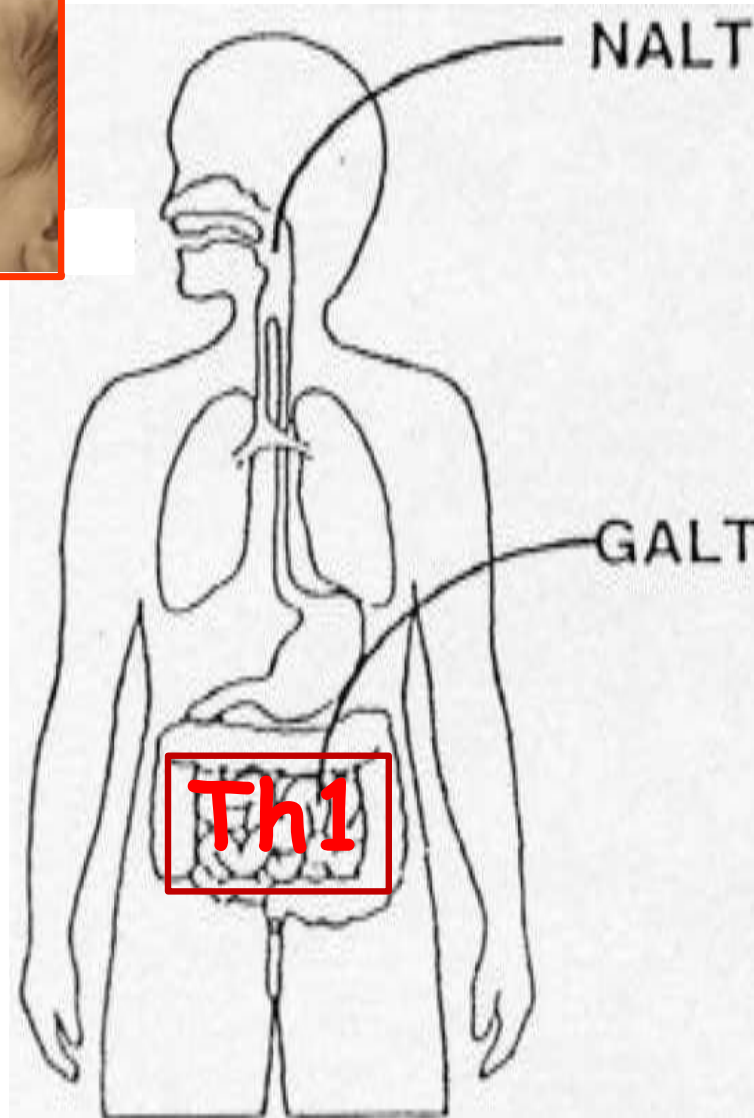
## Células T

- Mayor población de células T vírgenes LT CD4+CD45RA+ (90%).
- Menor población de células T memoria LT CD4+ CD45 RO+ (5%).
- Predominio de síntesis de citoquinas con patrón Th2.
- Disminución de la colaboración T/B por menor expresión de moléculas coestimuladoras (CD40-CD40L).
- Disminución de células Treg.

## Células B

- Inmadurez de células B1 y B2M.
- Inmadurez de células B de memoria.
- Producción lenta de IgG, IgA, IgE.
- Presencia de IgG1 e IgG3 pero lenta producción de IgG2 e IgG4.
- Respuesta adecuada frente al desafío con antígenos vacunales proteicos pero inadecuada frente a polisacáridos.

# MALT Inmaduro



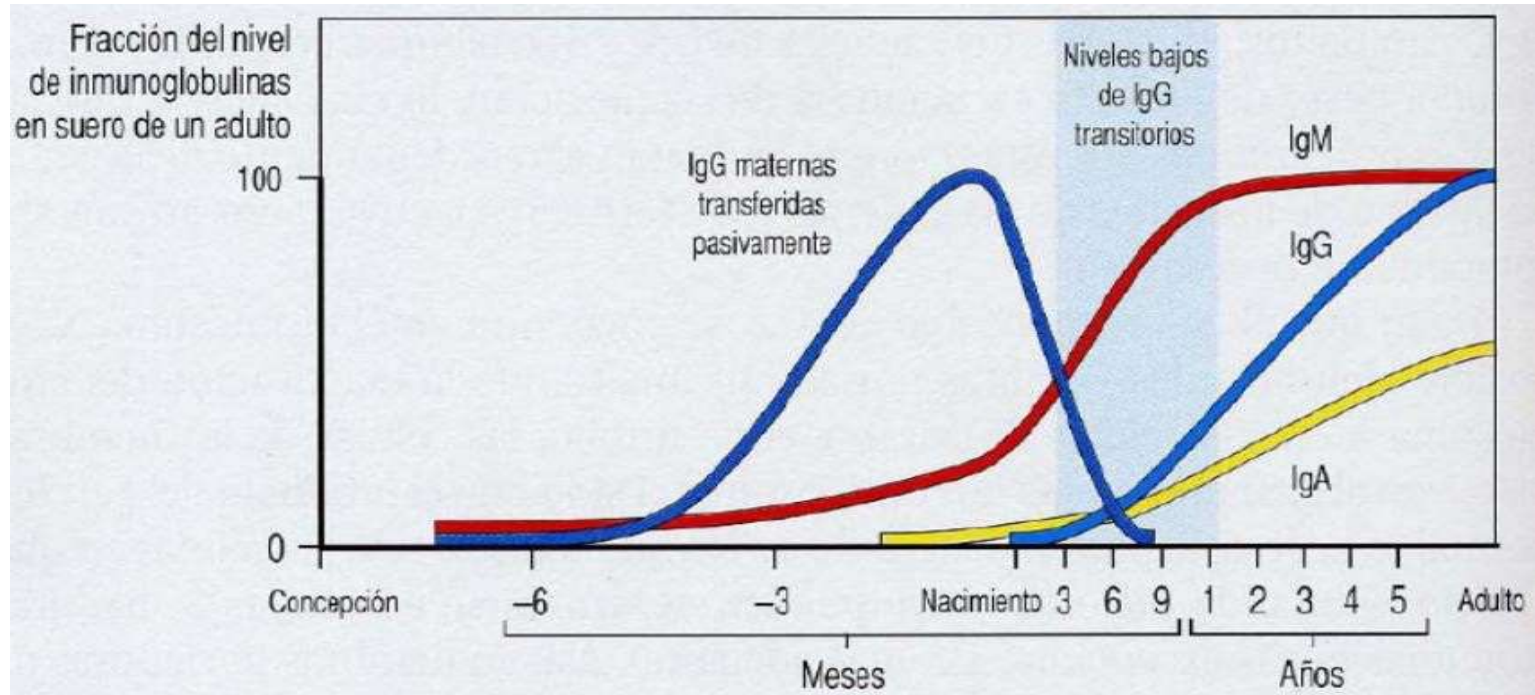
Falta de desarrollo de SPN.

Disfunción ciliar y disminución de la funcionalidad de los macrófagos alveolares.

Durante la 1° semana de vida el intestino del RN es estéril y la lactancia materna favorece el desarrollo de la flora comensal que pone en marcha el desarrollo de una respuesta inmune con **perfil Th1** favoreciendo la síntesis de Ig A secretoria.

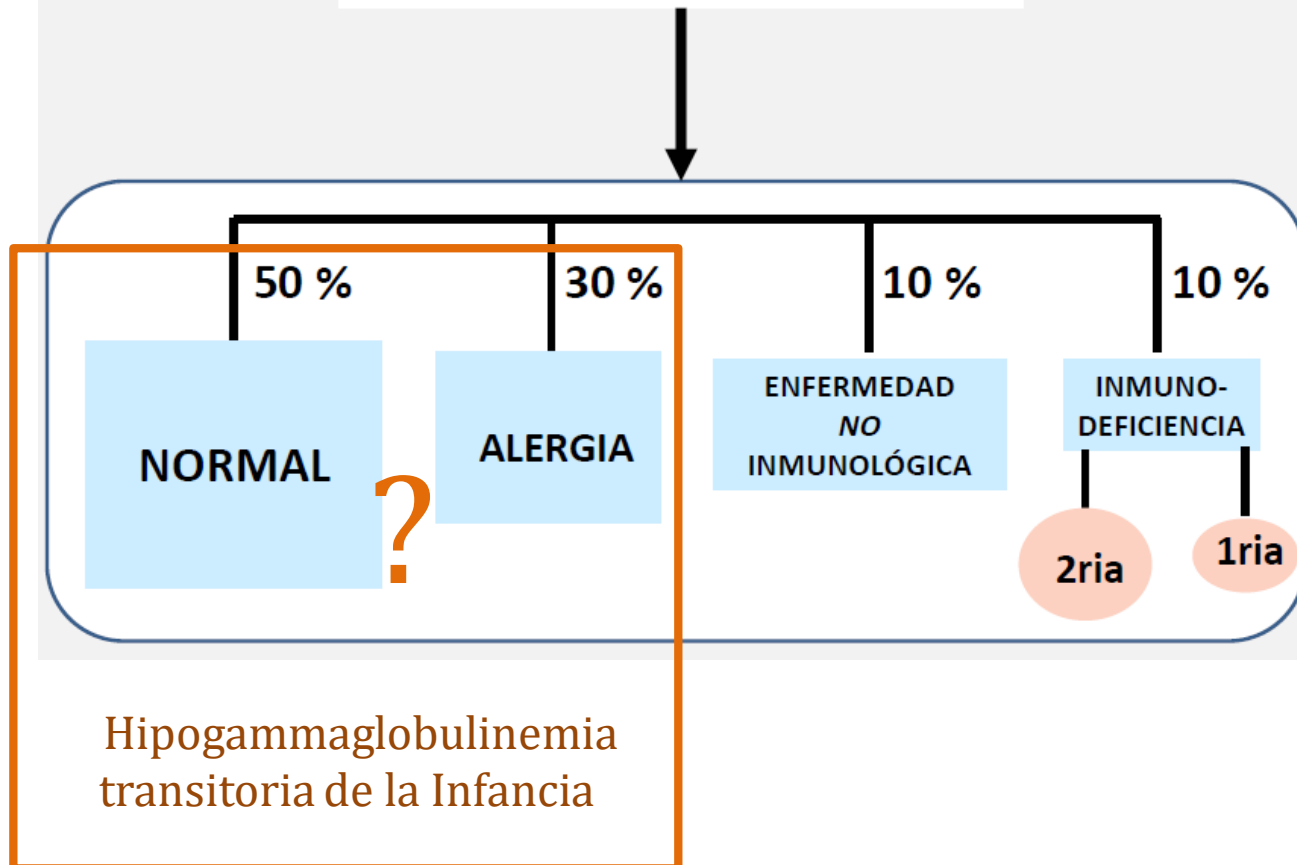


# Hipogammaglobulinemia Fisiológica de la infancia



Se produce durante el 3° y 6° mes de vida debido al aumento del catabolismo de la IgG materna lo cual favorece el comienzo de la síntesis propia del recién nacido.

## Valoración de un niño con infecciones frecuentes



# Errores Innatos de la Inmunidad

"Grupo de enfermedades poco frecuentes, habitualmente diagnosticadas en la edad pediátrica, que comprometen el desarrollo y las funciones del sistema inmunitario".

En la actualidad existen más de 400 *entidades* con diagnóstico de certeza.  
Son enfermedades *monogénicas* con formas de presentación clínica *heterogéneas*.

# Errores Innatos de la Inmunidad

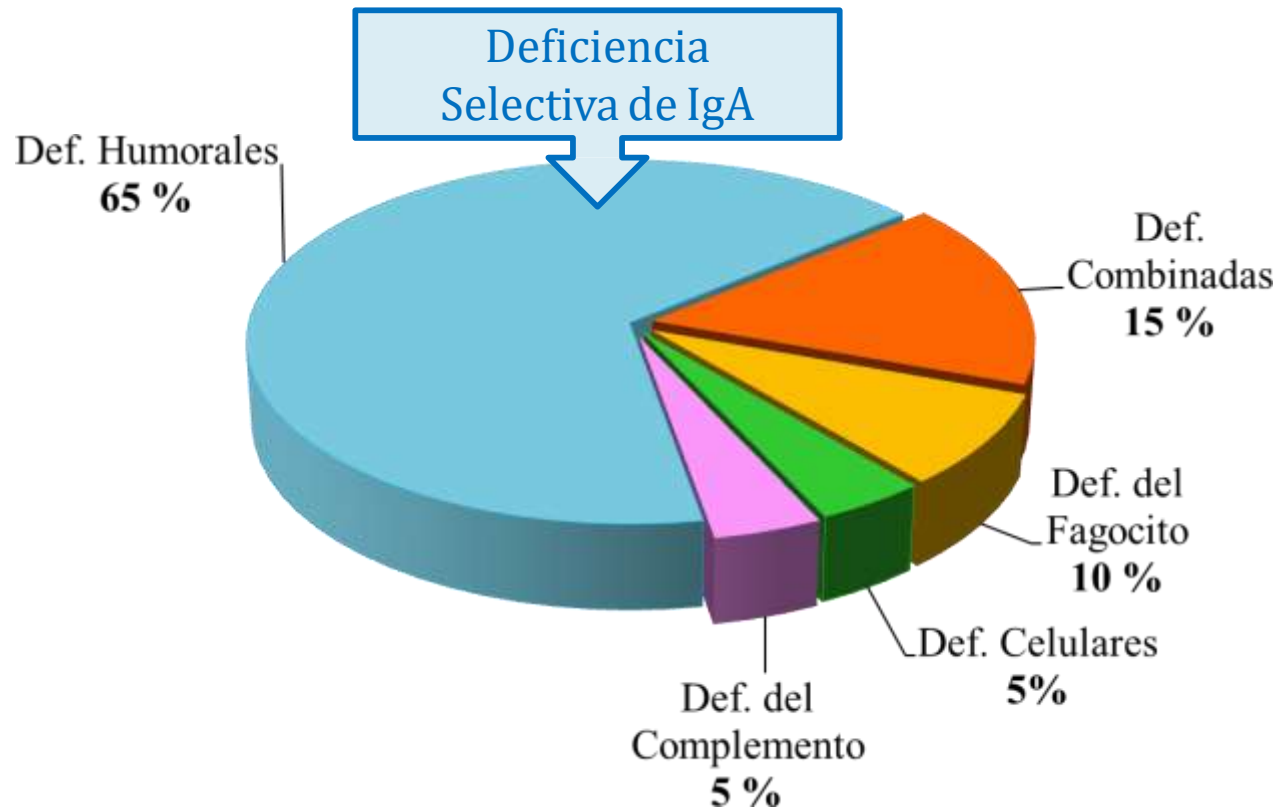
## ➤ Prevalencia

EUROPA: 25 casos por cada  $\times 10^6$  de la población general.

## ➤ Incidencia global

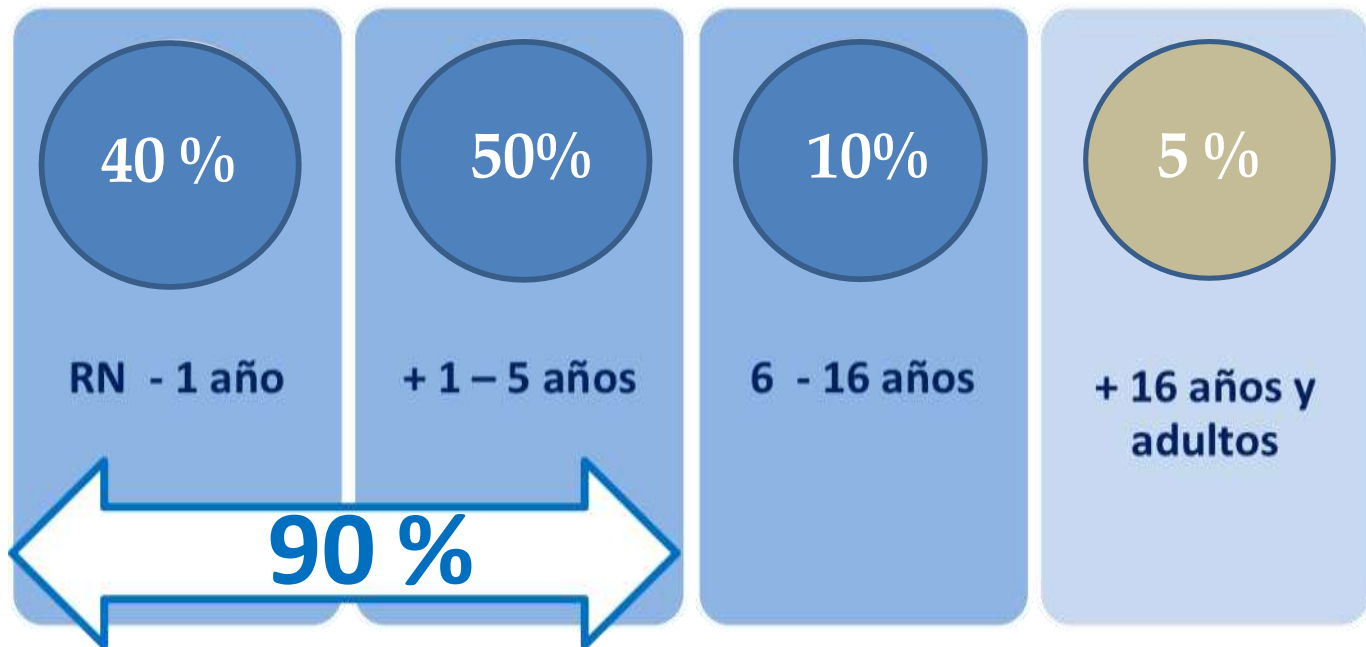
1 por cada 5.000/10.000 nacidos vivos.

# Frecuencia de los EII

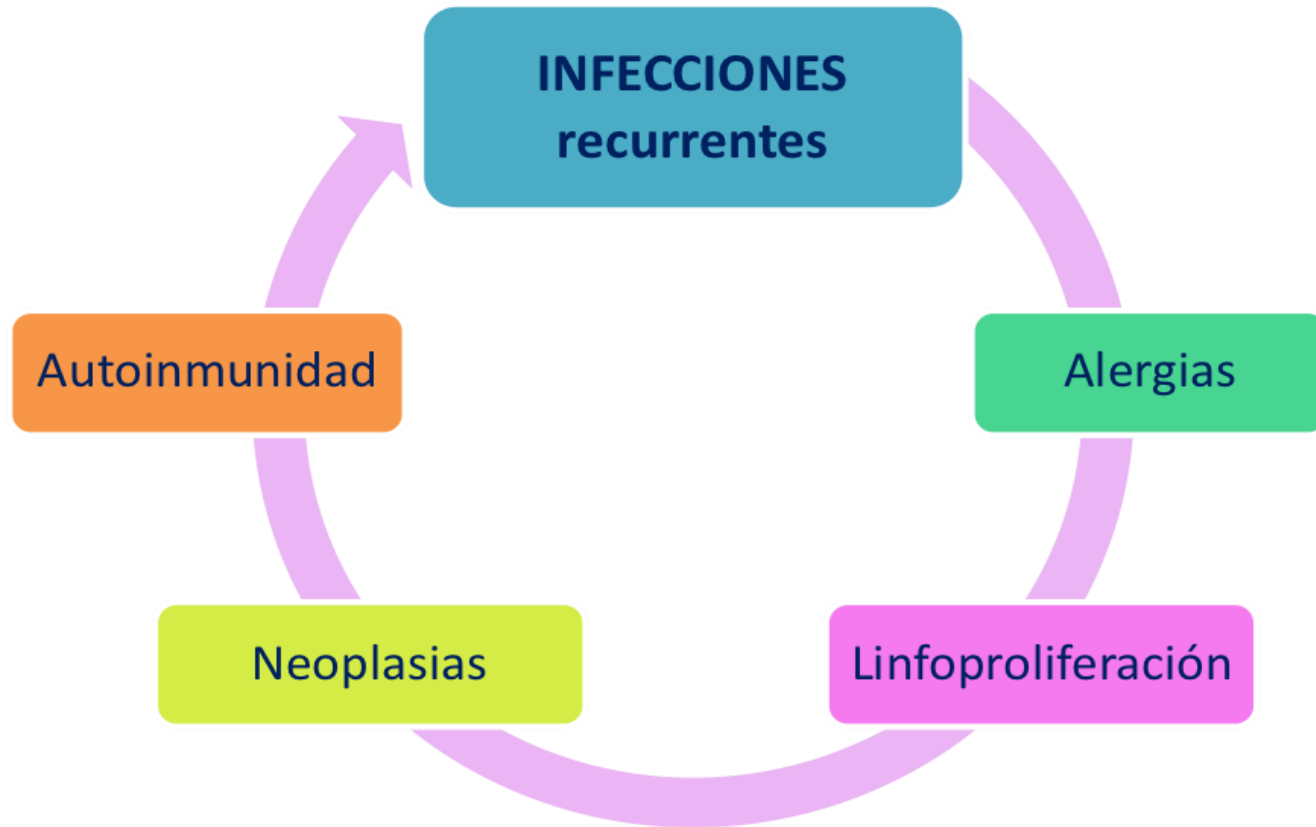


# Características clínicas generales de los EII

- Las manifestaciones clínicas suelen presentarse tempranamente durante los primeros años de la vida.



# Manifestaciones Clínicas de los EII



Marcador Clínico más frecuente de los EII son

## **LAS INFECCIONES RECURRENTE**

- Infecciones recurrentes o crónicas.
- Generadas por gérmenes habituales u oportunistas.
- Infecciones de presentación atípica.
- Infecciones diseminadas y graves: meningitis osteomielitis, neumonías, sepsis.
- Infecciones que raramente se limitan a un solo órgano, repitiéndose en distintas localizaciones a lo largo del tiempo.
- Habitualmente afectan al aparato respiratorio y sus anexos ( sinusitis, otitis supuradas, bronquitis y neumonías).
- Las infecciones pulmonares recurrentes tienden a generar bronquiectasias.
- Otras localizaciones son el aparato digestivo (diarrea crónica, mala absorción, fallo de medro) la piel y el SNC.
- Infecciones con respuesta pobre o nula a tratamientos habituales.



# 12 señales de alarma

1

Ocho o más infecciones de oído (otitis) en un año o más de dos que supuren.

2

Dos o más infecciones de senos paranasales (sinusitis) en un año.

3

Dos o más infecciones en los pulmones (neumonías) en un año.

4

Dos o más infecciones graves causadas por gérmenes poco comunes.

5

Dos o más meses tomando antibióticos con pocos resultados.

6

Aparición de secuelas y/o complicaciones debidas a las infecciones.

7

El niño no aumenta de peso ni crece normalmente.

8

Abscesos (nacidos) recurrentes en la piel.

9

Muguet o manchas blancas y/o aftas persistentes en la boca o en la piel.

10

Necesidad de antibióticos intravenosos para aliviar las infecciones.

11

Complicaciones secundarias a la aplicación de vacunas vivas (replicativas).

12

Antecedentes familiares de infecciones recurrentes, inmunodeficiencias o muertes tempranas por causa desconocida o infecciosa.

\*Estas señales no son criterios diagnósticos; sólo ayudan a estudiar un paciente con un posible problema inmune tipo IDP.

Presentado como servicio público por: **Jeffrey Modell Foundation** 

- El tipo de germen prevalente en cada paciente proporciona una valiosa información sobre la rama del sistema inmunitario afectado.

### Neutralización de microorganismos por las diferentes áreas del sistema inmunitario

	BACTERIAS extracelulares	VIRUS	HONGOS	PARÁSITOS unicelulares	MICOBACTERIAS
<b>Celulas B</b>	<b>X</b>	<b>X</b>			
<b>Celulas T</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Células NK</b>		<b>X</b>			
<b>Fagocitos mononucleares</b>	<b>X</b>				<b>X</b>
<b>Fagocitos polimorfonucleares</b>	<b>X</b>		<b>X</b>		
<b>Complemento</b>	<b>X</b>				

<b>Células B</b>	<b>Células T</b>	<b>Fagocitos</b>	<b>Complemento</b>	<b>Células NK</b>
<b>F U N C I O N E S</b>				
1. Diferenciación en cél. plasmáticas productoras de AC. 2. Opsonización 3. Activación del complemento 4. Neutralización de toxinas	1. LTh colabora con LB en la producción de AC 2. LT citotóxicos eliminan células infectadas por virus y células tumorales 3. LTreg que suprimen LT autorreactivos	1. Fagocitosis y destrucción de microbios	1. Opsonización (C3b) 2. Formación del Complejo ataque a la membrana	Destrucción de células infectadas por virus y células tumorales
<b>M A N I F E S T A C I O N E S C L I N I C A S</b>				
1. Infecciones bacterianas sinopulmonares recurrentes (gérmenes capsulados) 2. Gastroenteritis recurrentes o crónicas (enterovirus, giardia) 3. Meningoencefalitis crónica enteroviral 4. Artritis séptica (micoplasma, ureaplasma) 5. Bronquiectasias	1. Inf. micóticas 2. Inf. virales severas o inusuales 3. Falla de medro 4. Diarrea crónica 5. Neumonía por Pn. Jiroveci 6. GvHD 7. Enf. Autoinmunes	1. Abscesos cutáneos o linfadenitis 2. Neumonía bacteriana 3. Inf. por microbios catalasa + 4. Pobre cicatrización de heridas 5. Caída tardía del cordón umbilical (LAD) 6. Gingivitis crónica, periodontitis, ulceraciones mucosas	1. Inf. recurrentes por Neisseria 2. Inf. bacterianas piógenas 3. Enf. Autoinmunes 4. Angioedema	1. Inf. severas y recurrentes por Herpes virus 2. Linfohistiocitosis hemofagocítica
<b>E S T U D I O S D E L A B O R A T O R I O</b>				
<b>C U A N T I T A T I V O</b>				
1. Hemograma completo y fórmula 2. Dosaje IgG-A-M-E 3. Cuantificación de LB x CF	1. Hemograma completo y fórmula (recuento linfocitario absoluto) 2. Población de LT x CF	Hemograma completo y fórmula (recuento absoluto de neutrófilos)	Todos los factores	N° de NK x CF
<b>C U A L I T A T I V O</b>				
Títulos de AC IgG (tétano, difteria, neumococo)	1. Proliferación de LT frente mitógenos y ag 2. VIC	Test de estimulación del mtb oxidativo de neutrófilos (DHR_ NBT)	CH50 AH50	Test de estimulación de NK
<b>E N T I D A D E S C L I N I C A S</b>				
1. Def. selectiva Ig A 2. IDCV 3. Agammaglobulinemia XL	1. SWA 2. S. Di George	1. Enf. Granulomatosa crónica 2. Neutropenia cíclica 3. Def. de adhesión leucitaria 4. Sínd. Chediak-Higashi	1. Angioedema hereditario 2. Def. de diferentes factores del complemento	1. S. linfoproliferativo LX 2. Linfohistiocitosis hemofagocítica 1° 3. Def. NEMO
IDCS Síndr. De Hiper Ig M				

## Clasificación de los EII

Grupo I	Deficiencias combinadas T-B
Grupo II	Deficiencia asociada a defectos bien definidos
Grupo III	Deficiencia predominante de anticuerpos
Grupo IV	Enfermedades disregulatorias
Grupo V	Defecto congénito del número y función de los fagocitos
Grupo VI	Defectos de la respuesta innata
Grupo VII	Síndromes auto-inflamatorios
Grupo VIII	Deficiencias de complemento
Grupo IX	Deficiencias por Fenocopias

# Grupo I - Deficiencias Combinadas T/B

## 1. T – B + Inmunodeficiencia combinada grave (IDCS)

- a) deficiencia  $\gamma\epsilon$
- b) deficiencia JAK3
- c) deficiencia IL7 R
- d) deficiencia CD45
- e) deficiencia CD3 $\epsilon$ / CD3 $\zeta$ /CD3 $\delta$
- f) deficiencia coronin-1<sup>a</sup>

## 2. T – B – IDCS

- a) deficiencia RAG1/2
- b) deficiencia DCLRE1C (Artemis)
- c) deficiencia DNA-PKcs
- d) deficiencia adenosin deaminasa
- e) deficiencia AK2 (disgenecia reticular)

•IDC generalmente menos severa que la IDCS

### 3. Deficiencia CD40L

### 4. Deficiencia CD40

### 5. Deficiencia de PNP

### 6. Deficiencia CD3 $\gamma$

### 7. Deficiencia de CD8

### 8. Deficiencia ZAP70

### 9. Deficiencia CMH I

### 10. Deficiencia CMH II

### 11. Deficiencia ITK

### 12. Deficiencia SH2D1A

### 13. Hipoplasia de cartílago pelo

### 14. Deficiencia MAGT1

### 15. Deficiencia DOCK8

### 16. Deficiencia RhoH

### 17. Deficiencia MST1

### 18. Deficiencia TCR $\alpha$

### 19. Deficiencia LCK

### 20. Deficiencia MALT1

### 21. Deficiencia IL21R

### 22. Deficiencia UNC119

### 23. Deficiencia CARD11

### 24. Deficiencia OX40

### 25. Deficiencia IKBKB

### 26. Activación PI3K- $\delta$

### 27. Deficiencia LRBA

### 28. Deficiencia CD27

### 29. Síndrome de Omenn

## Grupo II - Deficiencia Asociada a defectos bien definidos

1. **Trombocitopenia Congénita**    a) Síndrome de Wiskott-Aldrich    b) Deficiencia WIP
2. **Defectos en la reparación del DNA**    a) Ataxia telangiectasia  
b) Ataxia like    c) Síndrome de Nijmegen    d) Síndrome de Bloom  
e) Inmunodeficiencia con inestabilidad centromérica y anomalías faciales  
f) Deficiencia de PMS2    g) Deficiencia PMS2    h) Deficiencia RNF168    i) Deficiencia MCM4
3. **Defectos tímicos con anomalías congénitas adicionales**    a) Anomalia de DiGeorge    b) Síndrome CHARGE
4. **Displasia ósea con defectos inmunes**    a) hipoplasia cartílago pelo    b) Síndrome Schimke
5. **Síndrome de Hiper IgE (deficiencia de STAT 3/Tyk2/ DOCK8)**
6. **Disqueratosis congénita**    a) XL-DKC    b) AR-DKC x deficiencia NHP2  
c) AR-DKC x deficiencia NOP10    d) AR-DKC x deficiencia RTEL1    e) AR-DKC x deficiencia TERC  
f) AD-DKC X deficiencia TERT    g) AD-DKC x deficiencia TINF2
7. **Deficiencia de Vitamina B12 y metabolismo del folato**  
a) Deficiencia TCN2    b) Deficiencia SLC46A1    c) deficiencia MTHFD1
8. **Síndrome Comel-Netherton**
9. **Deficiencia Winged helix**
10. **Deficiencia ORAI- 1**
11. **Deficiencia STIM1**
12. **Deficiencia STAT5b**
13. **Enfermedad hepática veno-oclusiva con ID**
14. **Deficiencia IKAROS**
15. **Síndrome FILS**
16. **ID con atresia intestinal múltiple**

## Grupo III - Deficiencia predominante de anticuerpos

### 1. Reducción severa en todos los isotipos de Ig con marcada reducción o ausencia de LB

- a) deficiencia de Btk
- b) deficiencia de cadena pesada  $\mu$
- c) deficiencia  $\lambda 5$
- d) deficiencia de Ig  $\alpha$
- e) deficiencia de Ig  $\beta$
- f) deficiencia de BLNK
- g) deficiencia PI3
- h) deficiencia factor transcripción E47
- i) mielodisplasia con hipogammaglobulinemia
- j) timoma con inmunodeficiencia

### 2. Reducción severa en al menos dos isotipos de Ig con LB normal o descendido

- a) inmunodeficiencia común variable
- b) deficiencia ICOS
- c) deficiencia CD19
- d) deficiencia CD81
- e) deficiencia CD20
- f) deficiencia CD21
- g) deficiencia TACI
- h) deficiencia LRBA
- i) deficiencia receptor BAFF
- j) TWEAK
- k) deficiencia NFkB2
- l) síndrome Warts

### 3. Reducción severa de Ig G e Ig A con Ig M normal/elevada y LB normal

- a) deficiencia de CD40L
- b) deficiencia de CD40
- c) deficiencia de AID
- d) deficiencia de UNG

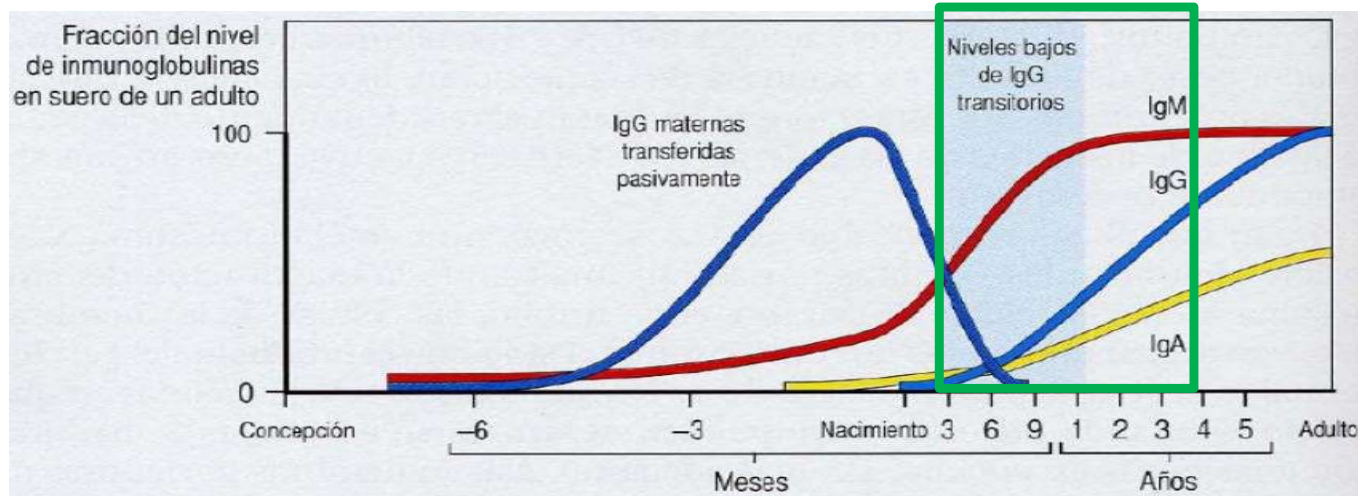
### 4. Deficiencia de cadenas livianas o isotipo con LB normal

- a) delección y mutación de cadena pesada Ig
- b) deficiencia cadena  $\kappa$
- c) deficiencia aislada de subclases de Ig G
- d) deficiencias de subclases de IgG e IgA
- e) deficiencia PRKC  $\delta$
- f) activación PI3K- $\delta$
- g) deficiencia selectiva de Ig A

### 5. Deficiencia de anticuerpos específicos con concentración de Ig y LB normales

### 6. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia con LB normales

# Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia



- Es el EII más frecuente en los primeros meses de vida.
- Comienza a los 3-6 meses y se resuelve cerca de los 4 años.
- Hipogammaglobulinemia Ig G, a veces Ig A.
- **Normal respuesta funcional de anticuerpos.**
- Clínicamente se presenta como toda IDP humoral.
- Mecanismos involucrados
  - a) Inmadurez del sistema inmune adaptativo
  - b) Inmadurez de la memoria inmunológica
  - c) Atopía
  - d) Defectos en la inmunidad innata
- Defecto molecular desconocido.



# Grupo IV - Enfermedades por disregulación inmune

## 1. Síndrome linfohistiositosis hemofagocítico familiar (FHL)

### 1. Síndrome FHL sin hipopigmentación

- a) deficiencia de Perforina                      b) deficiencia de UNC13D/Munc13-4
- c) deficiencia de syntaxina 11                d) deficiencia de STXBP2/Munc18-2

### 1.2 Síndrome FHL con hipopigmentación

- a) Síndrome de Chediak Higashi    b) Síndrome de Griscelli tipo 2    c) Síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2

## 2. Síndromes Linfoproliferativo ligado al X (SAP)

- a) deficiencia de SH2D1A            b) deficiencia de XIAP            c) deficiencia ITK            d) deficiencia CD27

## 3. Defectos genéticos de células T regulatorias

- a) Disregulación inmune con poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X (IPEX)
- b) Deficiencia 25                      c) Deficiencia STAT5b

## 4. Autoinmunidad sin Linfoproliferación

- a) (APECED) Poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica    b) deficiencia ITCH

## 5. Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)

- a) ALPS-FAS    b) ALPS-FASLG    c) ALPS-caspasa10    d) ALPS-caspasa 8
- e) deficiencia FADD    f) mutación CARD11 gain-of-funtion    g) deficiencia PRKCδ

## 6. Desregulación inmune con colitis

- a) deficiencia de IL10            b) deficiencia IL10Rα            c) deficiencia IL10Rβ

## 7. Interferonopatía Tipo 1

- a) deficiencia TREX1, Síndrome Aicardi-Goutieres 1 (AGS1)                      b) deficiencia RNASEH2B, AGS2
- c) deficiencia RNASEH2c, AGS3    d) deficiencia RNASEH2A, AGS4
- e) deficiencia SAMHD1, AGS5    f) deficiencia ADAR1, AGS6
- g) e) spondiloencondrodisplasia con disregulación inmune

## Grupo V - Defecto congénito del número y función de los fagocitos

Defectos funcionales del neutrófilo	Defectos de movilidad	Defectos del estallido respiratorio	Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias MSMD	Otros defectos
a) Neutropenia congénito severa 1 (SCN) b) SCN2 c) SCN3 d) SCN4 e) SNC5 f) Glycogen storage disease type 1b g) Neutropenia cíclica h) Neutropenia ligada X / mielodisplasia i) Deficiencia P14/LAMTOR2 j) Síndrome de Barth k) Síndrome de Cohen l) Síndrome Clericuzio poiquiloderma con neutropenia	a) deficiencia adhesión linfocitaria 1 (LAD 1) a) LAD 2 b) LAD 3 c) Deficiencia Rac 2 d) Deficiencia $\beta$ - actina e) Periodontitis juvenil localizada g) Síndrome de Papillon-Lefèvre h) Deficiencia específica granular i) Síndrome de Shwaman-Diamond	a) Enfermedad granulomatosa crónica ligada X b) EGC AR-deficiencia p22phox c) EGC AR-deficiencia p47phox d) EGC AR-deficiencia p67phox e) EGC AR-deficiencia p40phox	a) Deficiencia cadena $\beta$ 1 del receptor IL12 e IL23 b) Deficiencia IL12p40 c) Deficiencia receptor 1 IFN- $\gamma$ d) Deficiencia receptor 2 IFN- $\gamma$ e) Deficiencia STAT1 f) Deficiencia gp91 phox en macrófago g) Deficiencia IRF8 h) ISG15	a) Deficiencia IRF-8 b) Deficiencia GATA2 c) Proteínosis alveolo pulmonar

## Grupo VI- Defectos en la inmunidad innata

### 1. Displasia Anhidrótica Ectodérmica con Inmunodeficiencia (EDA-ID)

- a) EDA-ID ligada X (deficiencia NEMO)      b) EDA-ID AD

### 2. Deficiencia en camino de señalización TIR      a) deficiencia IRAK4      b) deficiencia MyD88

### 3. Deficiencia HOIL1

### 4. Síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielokatesis)

### 5. Epidermodisplasia verruciforme      a) deficiencia EVER1      b) deficiencia EVER2

### 6. Predisposición a infecciones virales severas      a) deficiencia STAT2      b) deficiencia MCM4

### 7. Encefalitis por herpes simplex      a) deficiencia TLR3      b) deficiencia UNC93B1

- c) deficiencia TRAF3      d) deficiencia TRIF      e) deficiencia TBK1

### 8. Predisposición a enfermedades micóticas invasivas      deficiencia de CARD9

### 9. Candidiasis mucocutánea crónica

- a) deficiencia IL17A      b) deficiencia IL17F      c) STAT1 gain-of-function  
d) deficiencia ACT1

### 10. Tripanosomiasis

### 11. Asplenia congénita aislada

## Grupo VII - Desórdenes autoinflamatorios

### 1. Defectos en la acción del inflamasoma

- a) Fiebre mediterránea familiar      b) Deficiencia de mevalonato kinasa (Síndrome de Hiper IgD)
- c) Síndrome de Muckle- Wells      d) Síndrome autoinflamatorio familiar por frío
- e) Enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal (NOMID) o Síndrome infantil con compromiso neurológico, cutáneo y articular crónico (CINCA)

### 2. Causas no relacionadas con inflamasoma

- a) síndrome periódico asociado a TNF $\alpha$  (TRAPS)    b) enfermedad inflamatoria ósea de presentación temprana
- c) síndrome PAPA (artritis piógena estéril, pioderma gangrenosa y acné)
- d) Síndrome Blau

### 3. Síndrome de Majeed (osteomielitis crónica multifocal recurrente y anemia diseritropoyética)

### 4. DIRA (deficiencia del antagonista del receptor IL1)

### 5. DITRA (deficiencia del antagonista del receptor de IL36)

### 6. Mutación SLC29A3

### 7. CAMPS (psoriasis mediada CARD14)

### 8. Cherubism

### 9. CANDLE (dermatitis crónica neutrofílica atípica con lipodistrofia)

### 10. Deficiencia HOIL1

### 11. PLAID (deficiencia de anticuerpo asociada a PLC $\gamma$ 2 y disregulación inmune)

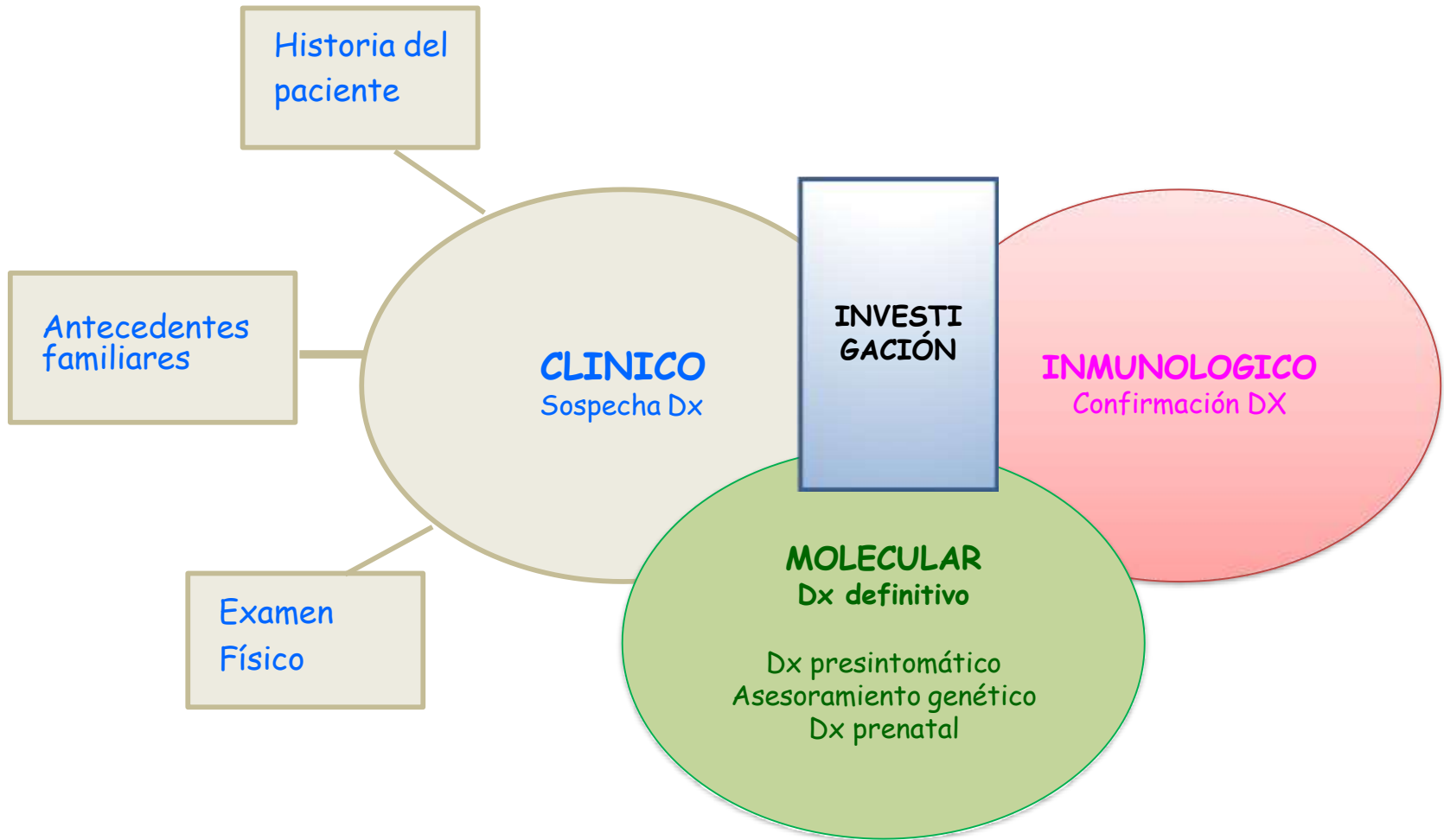
## Grupo VIII - Deficiencias de complemento

1. Deficiencia de C1q
2. Deficiencia de C1r
3. Deficiencia de C1s
4. Deficiencia de C4
5. Deficiencia de C2
6. Deficiencia de C3
7. Deficiencia de C5
8. Deficiencia de C6
9. Deficiencia de C7
10. Deficiencia de C8 $\alpha$ - $\gamma$
11. Deficiencia de C8b
12. Deficiencia de C9
- 13. Deficiencia de C1 inhibidor (AD)**
- 14. Factor B**
15. Deficiencia del Factor D
- 16. Deficiencia de Properdina (ligada al X)**
17. Deficiencia del Factor I
18. Deficiencia del Factor H
19. Deficiencia Factor H-related protein
- 20. Trombomodulina*
21. Deficiencia de MASP1
22. Deficiencia de MASP2
23. Deficiencia de 3MC Síndrome COLEC11
24. Deficiencia receptor C2
25. Deficiencia receptor C3
- 26. Deficiencia de proteína cofactor de membrana (CD46)*
27. Deficiencia del inhibidor del CAM (CD59)
28. Deficiencia de Ficolina 3

## Grupo IX - Deficiencias por Fenocopias

- **Síndromes asociadas con mutaciones somáticas**
  - a) Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS-SFAS)
  - b) Enfermedad leucoproliferativa autoinmune asociada a RAS (RALD)
  
- **Síndromes asociada con autoinmunidad**
  - a) Candidiasis mucocutanea crónica
  - b) Inmunodeficiencia de inicio en adulto
  - c) Infecciones cutáneas recurrentes
  - d) Proteínosis alveolo pulmonar
  - e) Angioedema adquirido

# Estudio de los EII





## **Rta. INMUNE HUMORAL**

### **Nivel I**

- Determinación cuantitativa de los niveles séricos de IgG, IgM, IgA e IgE.
- Recuento cuantitativo de los linfocitos B, por citometría de flujo, mediante el empleo de anticuerpos que identifican linfocitos B (CD19, CD20)
- Búsqueda de anticuerpos preexistentes que se generaron en respuesta a vacunas o infecciones previas (Ej.: anticuerpos anti-HBV, antitetánicos, antivariola, isohemaglutininas anti-A y anti-B). *Estudio funcional.*

### **Nivel II**

- Determinación de anticuerpos antineumocócico en respuesta a la inmunización activa con polisacárido neumocócico. *Estudio Funcional*
- Cuantificación por citometría de flujo de la expresión en los linfocitos B de la molécula CD27 e IgD ( moléculas asociadas con la memoria inmunitaria)
- Determinación de subclases de IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. *Estudio cuantitativo.*
- Búsqueda de mutaciones en los genes responsables de inducir una IDP de anticuerpo (Ej: BTK, cadena  $\mu$ , Ig  $\alpha$  y citidindesaminasa).

## **Rta. INMUNE CELULAR**

### **Nivel I**

- Determinación cuantitativa del valor absoluto de linfocitos/mm<sup>3</sup>: Hemograma con recuento y fórmula
- Determinación cuantitativa, por citometría de flujo, de la expresión de marcadores T (CD3, CD4, CD8)
- Pruebas de hipersensibilidad retardada a distintos antígenos: PPD, candidina, estreptocinasa- estreptodornasa. *Estudio Funcional.*

### **Nivel II**

- Respuesta proliferativa in vitro a mitógenos: PHA, ConA, PMA (+), Ionomicina. *Estudio Funcional*
- Respuesta proliferativa a antígenos: candidina, PPD y a células alogénicas en un cultivo mixto linfocitario. *Estudio Funcional*
- Determinación de citocinas en los sobrenadantes de cultivo linfocitarios y/o en el citoplasma celular (IL1, IL2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL4, IL6 y otra) en respuesta a un estímulo específico. *Estudio cuantitativo-funcional*
- Estudio de actividad enzimática: adenosindesaminasa (ADA), purinnucleósido fosforilasa (PNP). *Estudio funcional*
- Análisis de mutaciones de genes asociados con IDP celulares y combinadas (Ej.: cadena  $\gamma$ c, Jak3, artemis y ZAP 70).

## ***FAGOCITOS***

### **Nivel I**

- Determinación cuantitativa de granulocitos y monocitos mediante hemograma con recuento y fórmula.
- Estudio de mecanismo microbicidas oxígeno dependientes. Estudios funcionales
  - Prueba de reducción del nitroblue tetrazolium (NBT)
  - Prueba de oxidación del dihidrorodamina (DHR)
  - Quimioluminiscencia
- Análisis cuantitativo de la expresión de moléculas de adhesión (CD11, CD15, CD18)

### **Nivel II**

- Estudios de movilidad de fagocitos (leucotaxis). Estudio funcional
- Determinación de actividad enzimática: mieloperoxidasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Estudio cuantitativo y funcional
- Determinación de actividad bactericida. Estudio funcional
- Evaluación de la vía de transducción de señales del IFN  $\gamma$  e IL12. Estudio funcional
- Estudios de mutaciones de genes responsables de IDP asociadas con fagocitos (Ej.: CYBA, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup> y elastasa)

## ***COMPLEMENTO***

### **Nivel I**

- Determinación cuantitativa de C3, C4 y C1 estearasa
- Actividad lítica del complemento (complemento hemolítico 50 y vía alternativa 50). Estudio cuantitativo y funcional

### **Nivel II**

- Determinación cuantitativa y funcional de los restantes componentes del complemento
- Determinación cuantitativa y funcional de los restantes inhibidores del complemento

## ***Células NK***

- Expresión de moléculas de linaje NK (CD16/56). Estudio cuantitativo
- Actividad citolítica sobre células K562. Estudio funcional

# Estudios Básicos de laboratorio de rutina

- ❖ **HEMOGRAMA** recuento con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas

## Alteraciones del hemograma en EII

Anemia: moderada o severa con características de cronicidad.

Neutropenias: neutropenia congénita, cíclica, disgenesia reticular, deficiencias humorales (IDCV, DSIgA, AGG)

Persistente neutrofilia: deficiencias de moléculas de adhesión.

Linfopenia: IDCS

Granulaciones citotóxicas anormales: gránulos gigantes (SCHH)

Eosinofilia: SHIgE, SWA, S. de Omenn

Trombocitopenia con plaquetas pequeñas: SWA

- ❖ **PROTEINOGRAMA ELECTROFORÉTICO**

Hipogammaglobulinemias muy severas

# Estudio de la Inmunidad mediada por anticuerpos

## ❖ DOSAJE DE INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS Ig G, Ig M, Ig A, Ig E

## ❖ DOSAJE DE SUBCLASES DE IgG: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

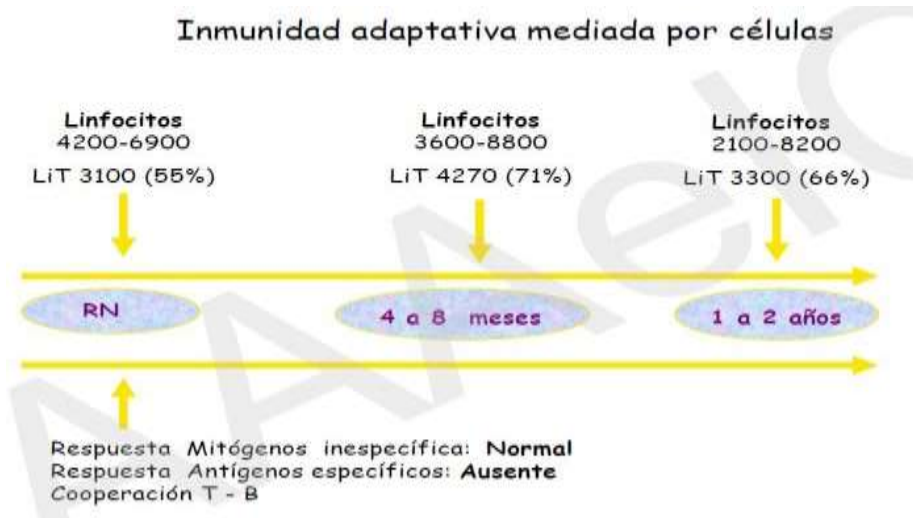
Edad	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
1-3 m	555±132	22±15	59±41
4-6 m	597±20	55±24	76±23
7-12 m	935±346	47±29	120±44
1-2 a	1094±358	86±48	119±36
2-3 a	1089±259	86±46	105±26
3-5 a	1100±236	101±49	120±57
6-8 a	1136±236	152±74	128±45
9-11 a	1227±258	163±76	125±57
12-16 a	1264±280	182±70	151±69

## ❖ FUNCIONALIDAD DE ANTICUERPOS

- Antígenos Naturales: (IgM) isohemaglutininas
- Antígenos Post-infecciosos: (IgG) ASTO, virales
- Antígenos Post-vaccinales (IgG ) Ag. Proteicos: HBV, rubéola, Toxoide Tetánico y diftérico.  
Ag. Polisacáridos: neumococo

# Estudio de la Inmunidad mediada por células

- **HEMOGRAMA:** recuento linfocitario
- **POBLACIÓN LINFOCITARIA:** CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD19, CD20

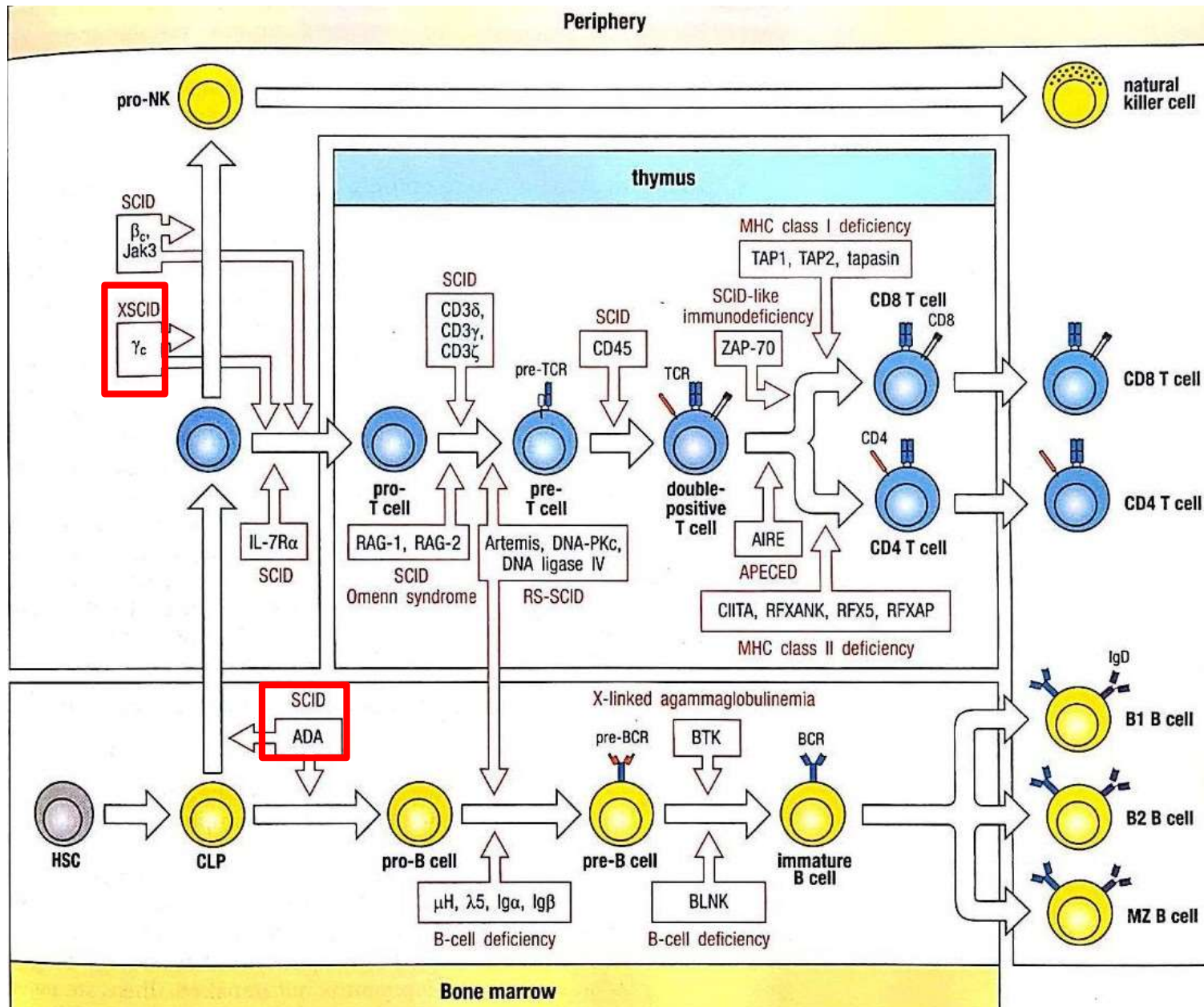


- **PRUEBAS CUTÁNEAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA:** PPD, candidina, etc.
- **PROLIFERACIÓN LINFOCITARIA IN VITRO A MITÓGENOS Y/O ANTÍGENOS**
- **PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS**
- **ESTUDIOS ENZIMÁTICOS EN LOS DÉFICIT DE ADA Y PNP**

Grupo I  
" Deficiencias combinadas T-B"

## INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS GRAVES

- IDCG ligada al X (deficiencia de la cadena gamma comun)
- IDCG AR ( deficiencia de ADA)

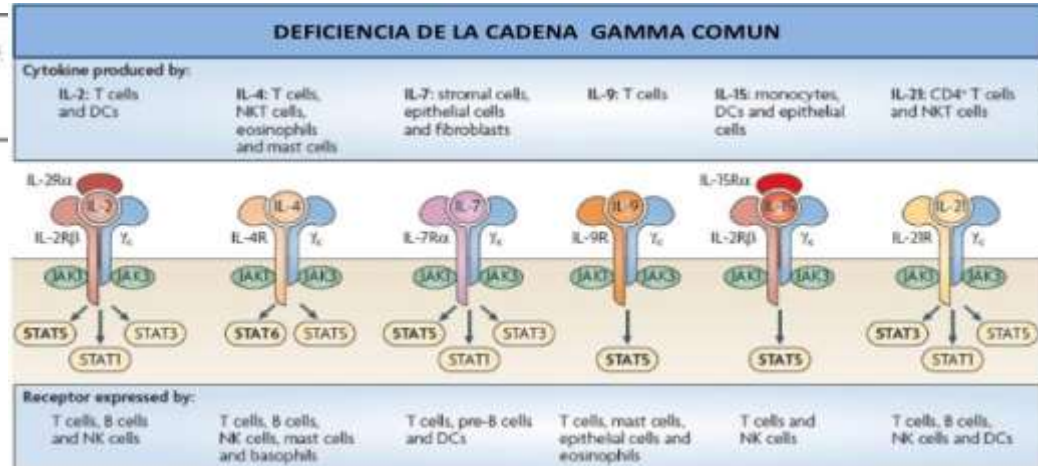




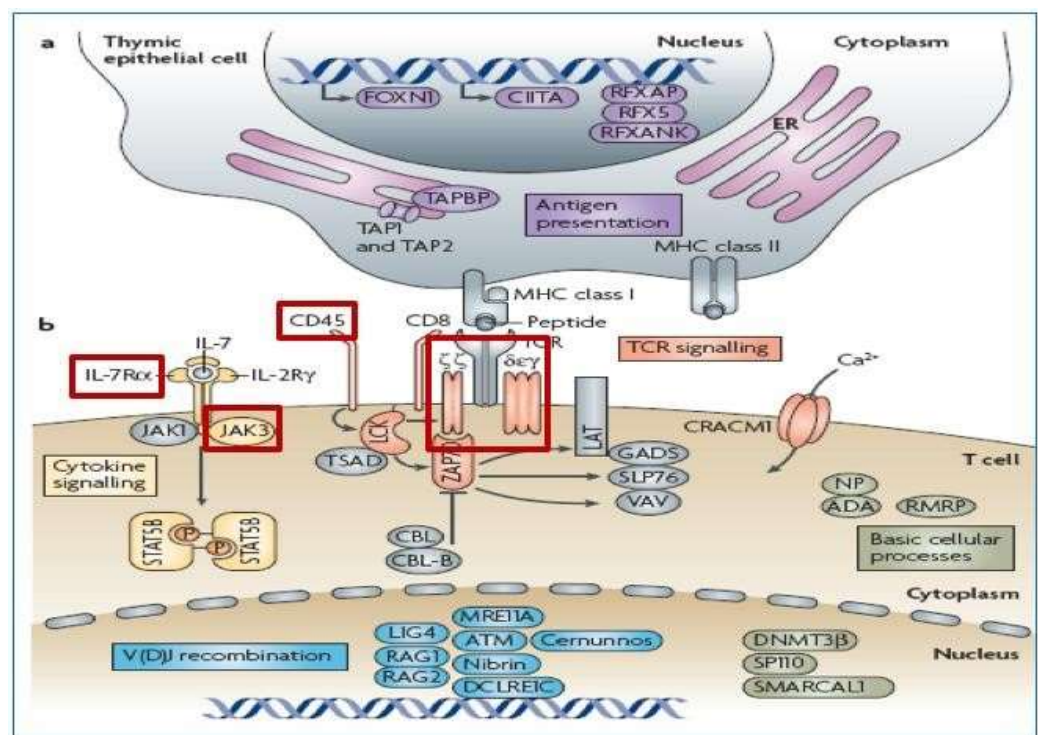
Disease	Genetic defect/ presumed pathogenesis	Inheritance
---------	--	-------------

### 1. T-B<sup>+</sup> severe combined immunodeficiency (SCID)

(a) $\gamma$ c deficiency	Mutation of <i>IL2RG</i> Defect in $\gamma$ chain of receptors for IL-2, -4, -7, -9, -15, -21	XL
---------------------------	---	----



(b) JAK3 deficiency	Mutation of <i>JAK3</i> Defect in Janus-activating kinase 3	AR
(c) IL7R $\alpha$ deficiency	Mutation of <i>IL7RA</i> Defect in IL-7 receptor $\alpha$ chain	AR
(d) CD45 deficiency <sup>a</sup>	Mutation of <i>PTPRC</i> Defect in CD45	AR
(e) CD3 $\delta$ deficiency	Mutation of <i>CD3D</i> Defect in CD3 $\delta$ chain of T cell antigen receptor complex	AR
(f) CD3 $\epsilon$ deficiency <sup>a</sup>	Mutation of <i>CD3E</i> Defect in CD3 $\epsilon$ chain of T cell antigen receptor complex	AR
(g) CD3 $\zeta$ deficiency <sup>a</sup>	Mutation of <i>CD3Z</i> Defect in CD3 $\zeta$ chain of T cell antigen receptor complex	AR
(h) Coronin-1A deficiency <sup>a</sup>	Mutation of <i>CORO1A</i> defective thymic egress of T cells and defective T cell locomotion	AR





Disease	Genetic defect/ presumed pathogenesis	Inheritance	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features
<b>2. T<sup>+</sup> B<sup>-</sup> SCID</b>						
<b>(I) DNA recombination defects</b>						
(a) RAG 1 deficiency	Mutation of <i>RAG1</i> Defective VDJ recombination; defect of recombinase activating gene (RAG) 1	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	
(a) RAG 2 deficiency	Mutation of <i>RAG2</i> Defective VDJ recombination; defect of recombinase activating gene (RAG) 2	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	
(b) DCLRE1C (artemis) deficiency	Mutation of <i>ARTEMIS</i> Defective VDJ recombination; defect in artemis DNA recombinase repair protein	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Radiation sensitivity
(c) DNA PKcs deficiency <sup>a</sup>	Mutation of <i>PRKDC</i> - Defective VDJ recombination; defect in DNA PKcs Recombinase repair protein	AR	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Radiation sensitivity, microcephaly, and developmental defects
(II) Reticular dysgenesis, AK2 deficiency	Mutation of <i>AK2</i> Defective maturation of lymphoid and myeloid cells (stem cell defect) Defect in mitochondrial adenylate kinase 2	AR	Markedly decreased	Decreased or normal	Decreased	Granulocytopenia and deafness
(III) Adenosine deaminase (ADA) deficiency	Mutation of ADA absent ADA activity, elevated lymphotoxic metabolites (dATP, S-adenosyl homocysteine)	AR	Absent from birth (null mutations) or progressive decrease	Absent from birth or progressive decrease	Progressive decrease	Decreased NK cells, often with costochondral junction flaring, neurological features, hearing impairment, lung and liver manifestations; partial ADA deficiency may lead to delayed or milder presentation

# Inmunodeficiencias Combinadas Graves

- Grupo heterogéneo de síndromes genéticos caracterizados por deficiencia severa de la inmunidad celular y humoral.
- Incidencia 1/50.000 a 1/100.000 RN.
- Resulta la más graves de los EII y sin tratamiento la mortalidad es del 100%.
- Falla en el desarrollo y función del LT con/sin compromiso de LB y NK.
- CLINICA
  - Comienza antes de los 6 meses de vida
  - Infecciones respiratorias e intestinales persistentes virales , micóticas, bacterianas y oportunistas.
  - Examen físico: retraso pondo estatural e hipoplasia de tejidos linfoides (AUSENCIA SOMBRA TÍMICA)
  - Manifestaciones cutáneas y hepáticas por Injerto vs huésped.
- DIAGNOSTICO
  - Linfopenia (menores de 1 año)  $< 300 \text{ l/mm}^3$
  - Poblaciones linfocitarias: CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56
  - Panhipoglobulinemia
  - Baja respuesta proliferativa a mitógenos y antígenos  $< 10\%$  del control normal.
  - Rx Tórax: ausencia de imagen tímica.
- TRATAMIENTO
  - Aislamiento
  - No inmunizar con gérmenes vivos (rotavirus, varicela, MMR, BCG)
  - Gammaglobulina sustitutiva.
  - Transfusiones de hemoderivados irradiados (previene injerto vs huésped) y filtrados (previene contagio CMV).
  - Profilaxis: GGEV, antimicrobianos (Pn. jiroveci con TMP-SMZ)
  - Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
  - Reemplazo enzimático: PEG-ADA
  - Terapia génica



Forma más grave  
URGENCIA INMUNOLÓGICA

## Grupo II

"Deficiencia asociada a defectos bien definidos"

- *Anomalía de Di George*
- *Síndrome de Wiskott Aldrich*
- *Ataxia Telangiectasia*

# Anomalía de Di George

- Presentación esporádica o hereditaria AD o AR.
- Prevalencia de 1/2.000 a 1/4.000 recién nacidos vivos.
- Patología malformativa compleja con IDP asociada a otros defectos no inmunológicos que dan una amplia variabilidad clínica.
- Etiología  
falla en la embriogénesis que afecta estructuras visibles a partir de la 5° sg que afecta básicamente la 3° y 4° bolsa faríngea.
- Clínica  
amplia y variada identificándose 3 síndromes distintos

Anomalía de Di George	Síndrome Velocardiofacial	Síndrome anomalía conotruncal facial
<b>Dismorfia facial</b> <b>Cardiopatía conotruncal</b> Defecto tímico: IDC Hipo/aplasia paratiroidea: hipocalcemia	<b>Dismorfia facial</b> <b>Cardiopatía conotruncal</b> Paladar hendido	<b>Dismorfia facial</b> <b>Cardiopatía conotruncal</b>



## CATCH22

C: cardiopatía congénica conotruncal  
 A: facie anormal  
 T: hipoplasia tímica  
 C: paladar hendido  
 H: hipocalcemia por hipoparatiroidismo  
 22: delección del cromosoma 22

- División práctica de la ADG según parámetros inmunológicos

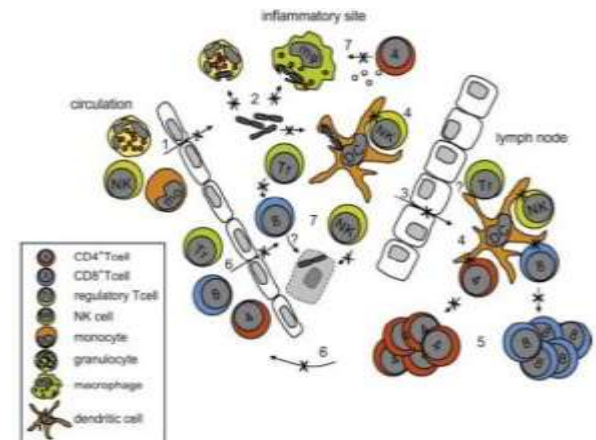
ADG Completa DÉFICIT CELULAR SEVERO PERSISTENTE	ADG Incompleta DEFICIT T AUSENTE O LEVE Y TRANSITORIO
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10% de los pacientes.</li> <li>• Timo ausente.</li> <li>• Número y función de LT: descendido o ausentes.</li> <li>• Infecciones graves en menores de 6 meses por virus y gérmenes oportunistas.</li> <li>• Clínica similar a SCID.</li> <li>• Tratamiento inmunológico específico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 90% de los pacientes.</li> <li>• Timo hipoplásico.</li> <li>• Número y función de linfocitos T normal o bajo.</li> <li>• Infecciones virales de vía respiratoria alta a repetición.</li> <li>• Remisión espontánea de la ID entre los 6 y 22 meses.</li> <li>• Seguimiento clínico e inmunológico sin tratamiento específico.</li> </ul>

- Diagnostico de certeza mediante estudio citogenético.

# Síndrome de Wiskott Aldrich



- Herencia ligada al X.
- Incidencia de 4/100.000 recién nacidos vivos.
- Afectación del gen WASP Xp11.22-p11.23.
- Función de la proteína WAS:
  - Citoesqueleto: regulación de la polimerización de actina.
  - Transducción de señalización intracelular
  - Fagocitosis
  - Apoptosis
- Alteración humoral y celular con disbalancece Th1 < Th2
- ID con clínica, laboratorio y hallazgos genéticos heterogéneos.
- **Tríada clásica**
  - trombocitopenia con microplaquetas
  - infecciones recurrentes
  - eccema
- Susceptibilidad a enf. autoinmunes y neoplasias linforreticulares.
- Diagnóstico
  - Hemograma plaquetopenia con microplaquetas.
- Diagnóstico de Certeza
  - biología molecular pre/post natal
- Pronóstico
  - Fallecen por infección (44%), sangrado (23%), malignidad (26%) y vasculitis
- Tratamiento
  - TMO con sobrevida global a los 5 años postransplante > 75%.
  - Curación definitiva más del 80% de los pacientes



## Compromiso Inmunológico

1. Migración de células de la inmunidad innata
2. Fagocitosis de patógenos
3. Migración de CD a ganglios linfáticos
4. Presentación antigénica de las CD a linfocitos
5. Proliferación linfocitaria
6. Homming de linfocitos hacia el foco inflamatorio
7. Función efectora LT y LTreg, función lítica de NK y producción de citoquinas por LTCD4+



# Ataxia Telangiectasia

- Síndrome de inestabilidad cromosómica (espontánea o por agentes lesivo) por defectos en la reparación del DNA.
- Herencia AR
- Mutación del gen ATM 11q22-23
- Afecta a proteína quinasa dependiente de DNA que interviene en la transducción de señales intracelulares en respuesta a estímulos para división y diferenciación celular, mitosis y meiosis, control del ciclo celular.
- Desórdenes multisistémico
  - IDP humoral y celular variable con infecciones sinopulmonares recurrentes
  - Degeneración cerebelosa progresiva (ataxia)
  - Compromiso cutáneo: telangiectasias, envejecimiento prematuro
  - Enfermedades malignas hematológicas y tumores sólidos
- Compromiso Inmunológico
  - IgA y E: ↓ o ausentes IgM y G: ↑
  - Subclases de IgG: IgG2 o todas ↓
  - Rta a ag. Polisacáridos: normal o ausente
  - LB normal o ↑
  - Poblaciones linfocitarias ↓ a expensas de LTCD3 y CD4 (inversión CD4/CD8)
  - Cultivo linfocitario ↓
- Estudio cromosómico (Bandeo G) con sensibilidad a radiaciones.
- Pronóstico: la mayoría de los pacientes fallecen en la 2° o 3° década de vida por complicaciones del EPOC o cáncer.

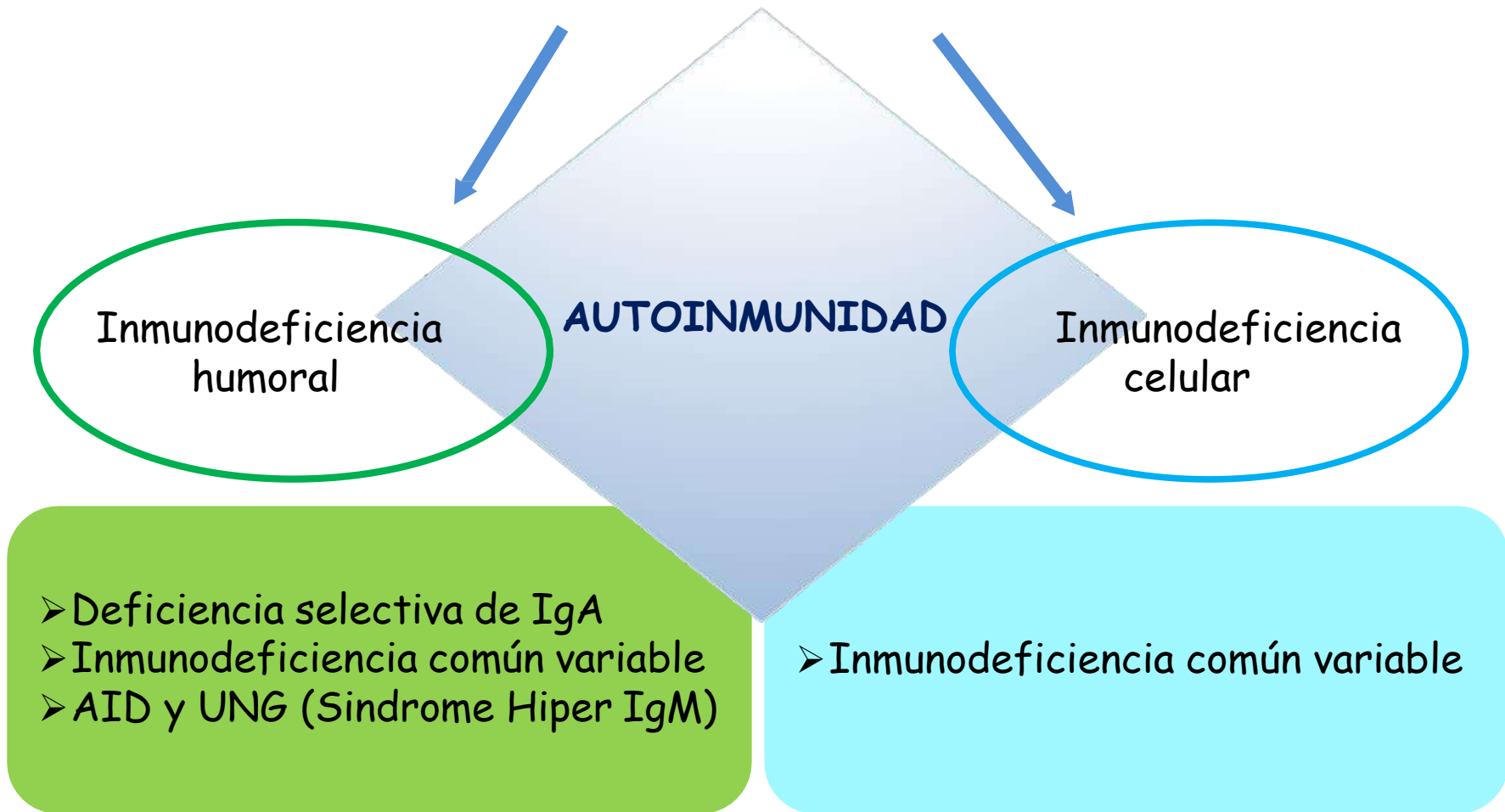


## Grupo III

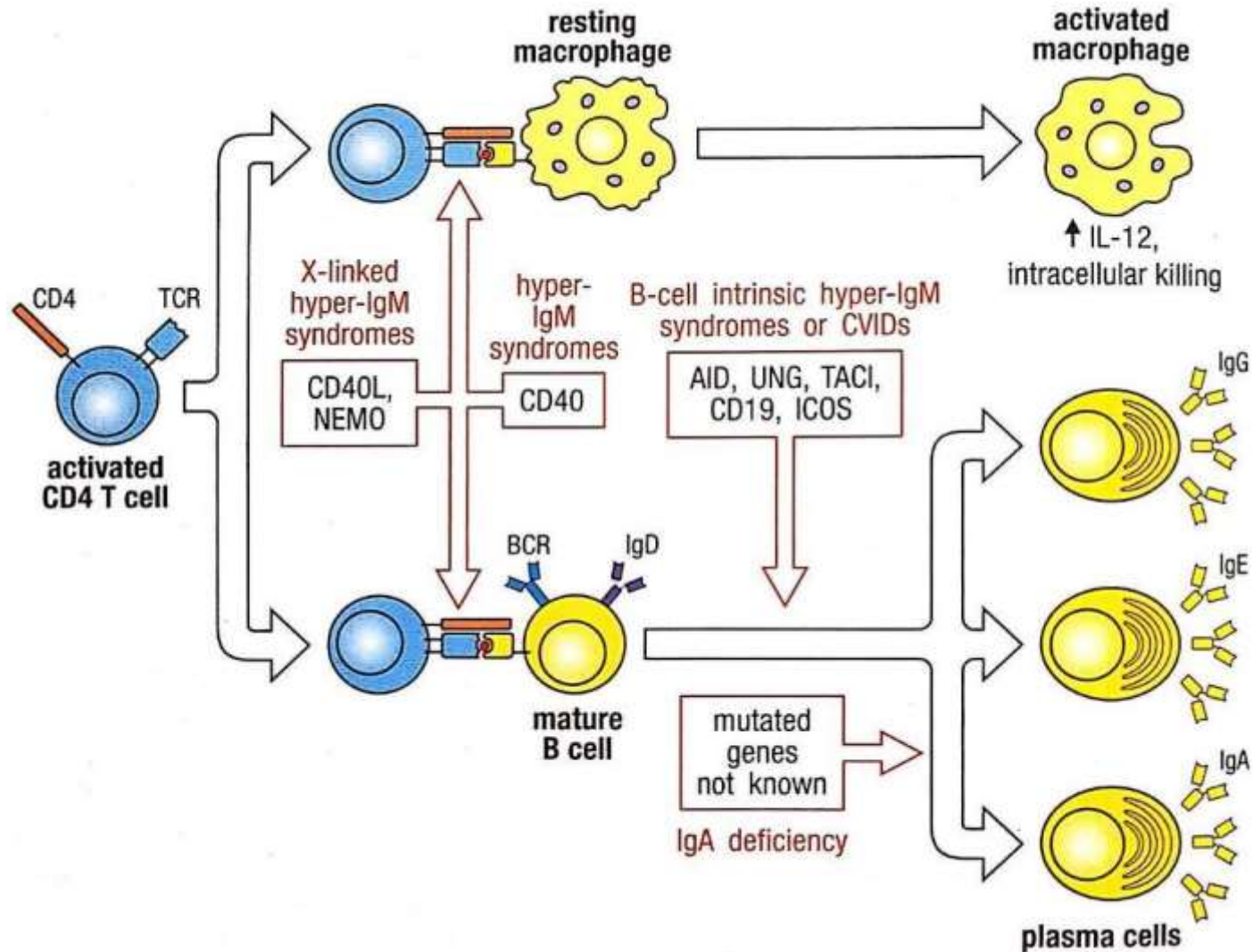
### "Deficiencia predominante de Anticuerpos"

- Hipogammaglobulinemia Transitoria de la infancia
- Deficiencia Selectiva de IgA
- Inmunodeficiencia Común Variable
- Síndrome de Hiper IgM
- Agammaglobulinemia ligada al X y AR

# Fracaso en la colaboración T - B







# Deficiencia selectiva de IgA

Disease	Genetic defect/ presumed pathogenesis	Inheritance	Serum Ig	Associated features
(g) Selective IgA deficiency	Unknown	Variable	IgA decreased/absent	Usually asymptomatic; may have recurrent infections with poor antibody responses to carbohydrate antigens; may have allergies or autoimmune disease. <u>A very few cases progress to CVID, others coexist with CVID in the family</u>

- IDP más frecuente con una prevalencia de hasta 1/500 recién nacidos vivos.

Dosajes de Ig A sérica  $< 0.7 \text{ mg/dl}$   
en dos determinaciones con intervalo de un mes  
en niños mayores de 4 años .

- La mayoría de los pacientes (75%) son sanos y asintomáticos.**
- Una minoría se asocia a:
  - Infecciones sinopulmonares recurrentes generalmente por bacterias encapsuladas (otitis, sinusitis, bronquitis, neumonía). Sobre todo en los que asocian deficiencia de Ig G2.
  - Infecciones parasitarias intestinales (giardiasis)
  - Manifestaciones alérgicas (rinoconjuntivitis alérgica, asma bronquial, alergias, alimentarias, eccema atópico)
  - Autoinmunidad (enf. inflamatoria intestinal, enf. celíaca, LES, ARJ, DBT I, hipotiroidismo, anemia perniciosa)
  - Neoplasias (carcinoma gástrico, linfoma de células B)
- En muy raras ocasiones, pueden ocurrir reacciones anafilácticas a la transfusión de productos sanguíneos.
- El diagnóstico consiste en la determinación cuantitativa de IgG- IgM-IgA y los títulos de AC a antígenos vacinales.

# Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV)

Disease	Genetic defect/ presumed pathogenesis	Inheritance	Serum Ig	Associated features
(a) Common variable immunodeficiency disorders	Unknown	Variable	Low IgG and IgA and/or IgM	Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias, and/or granulomatous disease

- Representa el 10 % de todas las IDP
- Es la IDP más frecuentemente sintomática
- Prevalencia hasta 1/25.000 recién nacidos vivos

Disminución de sólo uno o más de los isotipos de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) con deficiencia funcional de anticuerpos específicos y compromiso celular progresivo.

- Generalmente se desconoce la falla genética pero en algunos se han identificado defectos en TACI, ICOS, CD19, y BAFF-R.
- Se manifiesta después de los 4 años de vida ( adultos jóvenes) hasta la edad adulta.
- Presentan infecciones sinusales recurrentes y neumonía hasta incluso infecciones más invasivos.
- Respuesta inadecuada a inmunizaciones.
- Son frecuentes las enfermedad autoinmune y neoplasias (linfoproliferativos).
- Tratamiento con gammaglobulina sustitutiva.

# Síndrome de Hiper IgM

Disease	Genetic defect/	Inheritance	Serum Ig	Associated features
(c) AID deficiency	Mutations in <i>AICDA</i> gene	AR	IgG and IgA decreased; IgM increased	Bacterial infections, enlarged lymph nodes, and germinal centers
(d) UNG deficiency	Mutations in <i>UNG</i>	AR	IgG and IgA decreased; IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centers

- Prevalencia de 1/1.000.000 de recién nacidos vivos

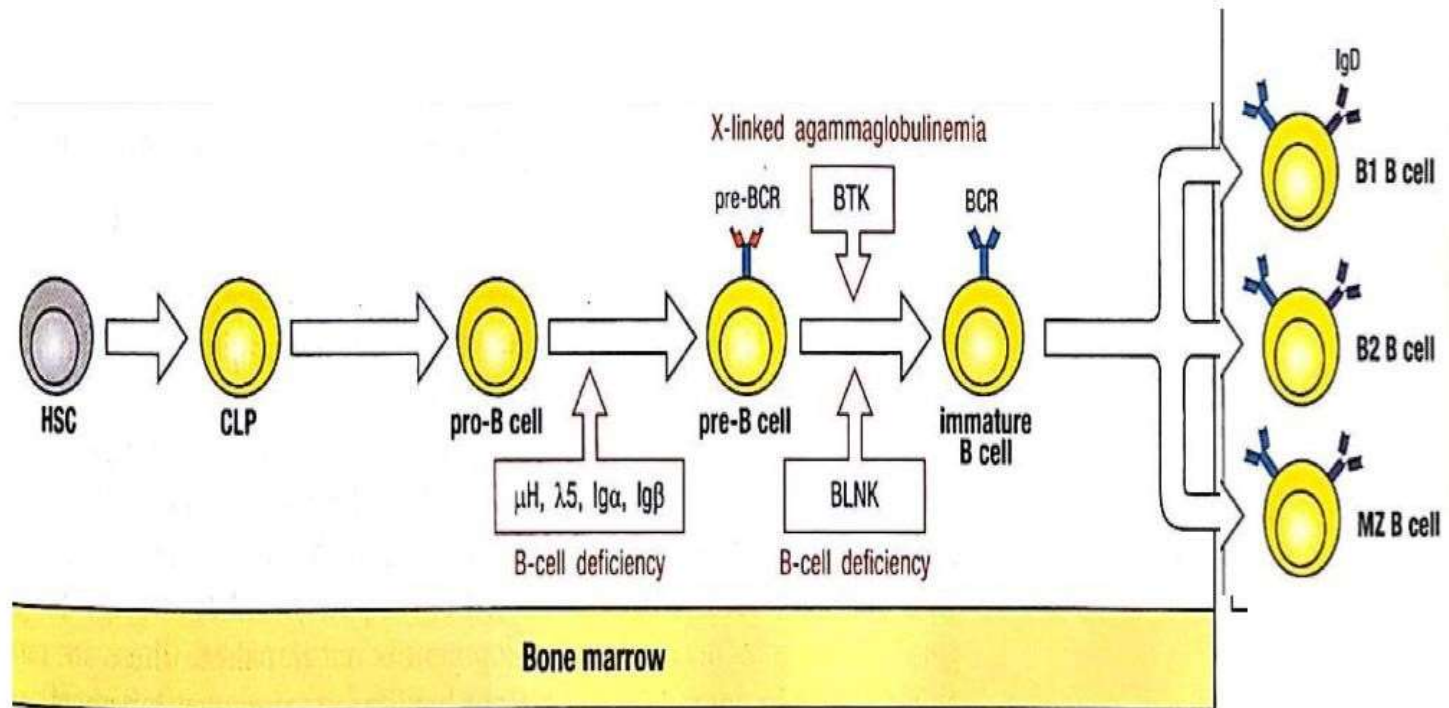
Deficiencias enzimáticas que alteran el cambio de isotipo de cadena pesada de inmunoglobulina asociándose a un defecto en la hipermutación somática de células B.

**Deficiencia de AID** (citidina deaminasa inducida por activación)

**Deficiencia de UNG** (uracil-N-glicosilasa)

- Clínica
  - presentación en la niñez aunque el diagnóstico puede ser más tardío
  - infecciones respiratorias altas y bajas recurrentes por gérmenes capsulados, inf. gastrointestinales y del SNC,.
  - autoinmunidad (AHA, trombocitopenia, hepatitis, vasculitis)
  - hiperplasia linfoidea (asociada con centros germinales gigantes)
- Diagnóstico
  - Cuantificación de inmunoglobulinas IgM aumentada con Ig G e IgA disminuidas.
  - Determinación de títulos de anticuerpos frente a antígenos vacunales.
  - Población linfocitaria de cél. B, T y NK.
  - Secuenciación genética de CD40, AID y UNG
- Tratamiento: gammaglobulina endovenosa sustitutiva y profilaxis antibiótica.

# Agammaglobulinemias



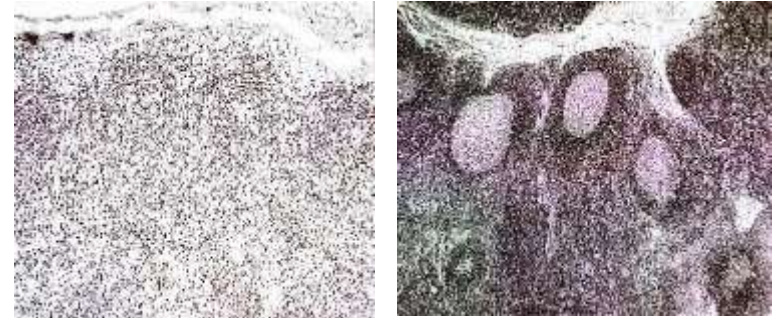
# Agammaglobulinemias

Disease	Genetic defect/ presumed pathogenesis	Inheritance	Serum Ig	Associated features
1. Severe reduction in all serum immunoglobulin isotypes with profoundly decreased or absent B cells				
(a) BTK deficiency	Mutations in <i>BTK</i> , a cytoplasmic tyrosine kinase activated by crosslinking of the BCR	XL	All isotypes decreased in majority of patients; some patients have detectable immunoglobulins	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells
(b) $\mu$ Heavy chain deficiency	Mutations in $\mu$ heavy chain; essential component of the pre-BCR	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells
(c) $\lambda 5$ Deficiency <sup>a</sup>	Mutations in <i>I5</i> ; part of the surrogate light chain in the pre-BCR	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells
(d) Ig $\alpha$ deficiency <sup>a</sup>	Mutations in Ig $\alpha$ ( <i>CD79a</i> ); part of the pre-BCR and BCR	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells
(e) Ig $\beta$ deficiency <sup>a</sup>	Mutations in Ig $\beta$ ( <i>CD79b</i> ); part of the pre-BCR and BCR	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells
(f) BLNK deficiency <sup>a</sup>	Mutations in <i>BLNK</i> ; a scaffold protein that binds to BTK	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; normal numbers of pro-B cells
(g) PI3 kinase deficiency <sup>a</sup>	Mutations in <i>PIK3R1</i> ; a kinase involved in signal transduction in multiple cell types	AR	All isotypes decreased	Severe bacterial infections; decreased or absent pro-B cells



# Agammaglobulinemia ligada al X (ALX)

- Representa el 85% de todas las Agammaglobulinemias.
- **Varones**
- Incidencia de 1/100.000 a 1/200.000 RN
- Mutación del gen Btk localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq21.2- 22.2)
- Normalmente sintetiza la **Tirosina quinasa de Bruton** citoplasmática que se expresa en células del linaje B (excepto células plasmáticas), linaje mieloide (neutropenia).
- Función clave en la traducción de señales para la activación de LB.
- Las manifestaciones clínicas se presentan luego de los 6-9 meses de vida.
- Sufren infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior e inferior por bacterias encapsuladas
- Infecciones por Mycoplasma y Ureaplasma pueden causar neumonía y artritis séptica destructivo.
- Sepsis estafilocócica y por pseudomonas en pacientes con neutropenia transitoria.
- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones por enterovirus (poliomielitis, Coxsackie, virus ECHO), que pueden causar diarrea crónica, meningitis o infección diseminada fatal.
- Infecciones gastrointestinales bacterianas y parasitarias que llevan a mala absorción y fallo de medro.
- Examen físico característico por reducción marcada del tamaño de OLS.



- **Diagnóstico**
  1. Dosaje de anticuerpos (IgG, IgM, IgA, IgE)
  2. Población de LB, LT, NK.
  3. Títulos de AC frente a ag. Vacinales
  4. Análisis de mutación del gen Btk
- **Tratamiento** gamaglobulina y atb profilaxis.

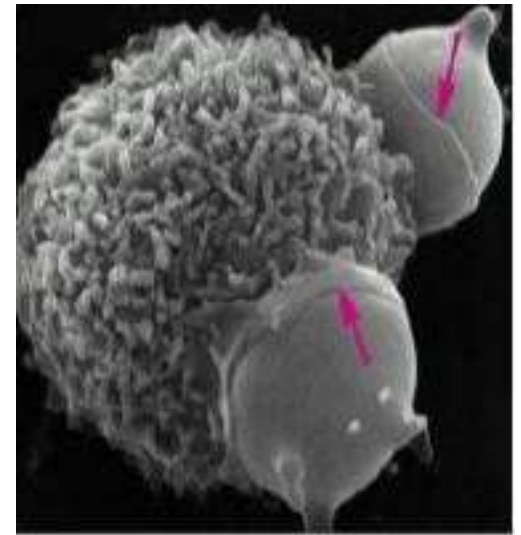
# Agammaglobulinemia autosómicas recesivas (AAR)

- 15% de las agammaglobulinemias
- Afecta tanto a varones y mujeres
- 50% etiología desconocida
- Varios defecto genético (arresto madurativo del LB en **Pro B**)

Cadena pesada $\mu$ (30%)	14q32
Ig $\alpha$	1q13.2
Cadena liviana sustitutiva	22q11.22
LRRC8	9q
BLNK	10q12-q13.2

- Inicio en edad más temprana con manifestaciones clínica más severa

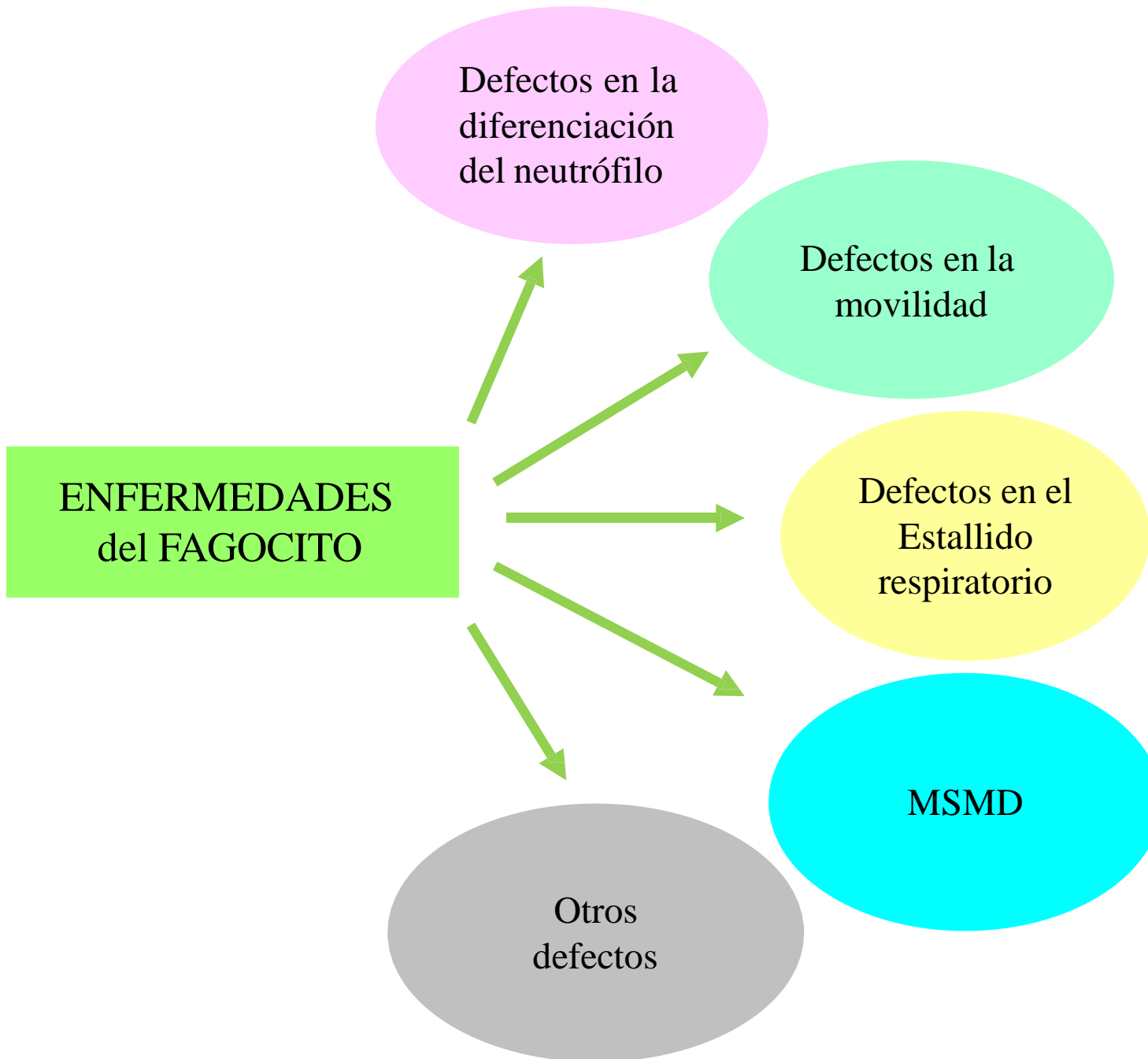




## Grupo V

“Defecto congénito del número y función de los fagocitos”

Enfermedad Granulomatosa Crónica



# Enfermedad Granulomatosa Crónica

Enfermedad poco frecuente que afecta al sistema fagocítico por fracaso de los mecanismos microbicidas debido a un defecto en la NADPH oxidasa (ausencia o disfunción) que genera como consecuencia la formación de granulomas.

Incidencia de 1/200.000 recién nacidos vivos.

**Herencia Ligada al X (gp91phox)**

y AR (p22phox, p47phox, p67phox)

Predispone a:

- Infecciones por bacterias catalasa + (St. Aureus) y micóticas (Aspergillus)
- Formación de gránulomas
- Procesos inflamatorios sistémicos.
- madres portadoras (ligada al X) con predisposición a enf. Inflamatorias y autoinmunidad.

Diagnóstico hemograma, dosaje de inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias).

Test de Nitroblue de Tetrazolio (NBT)

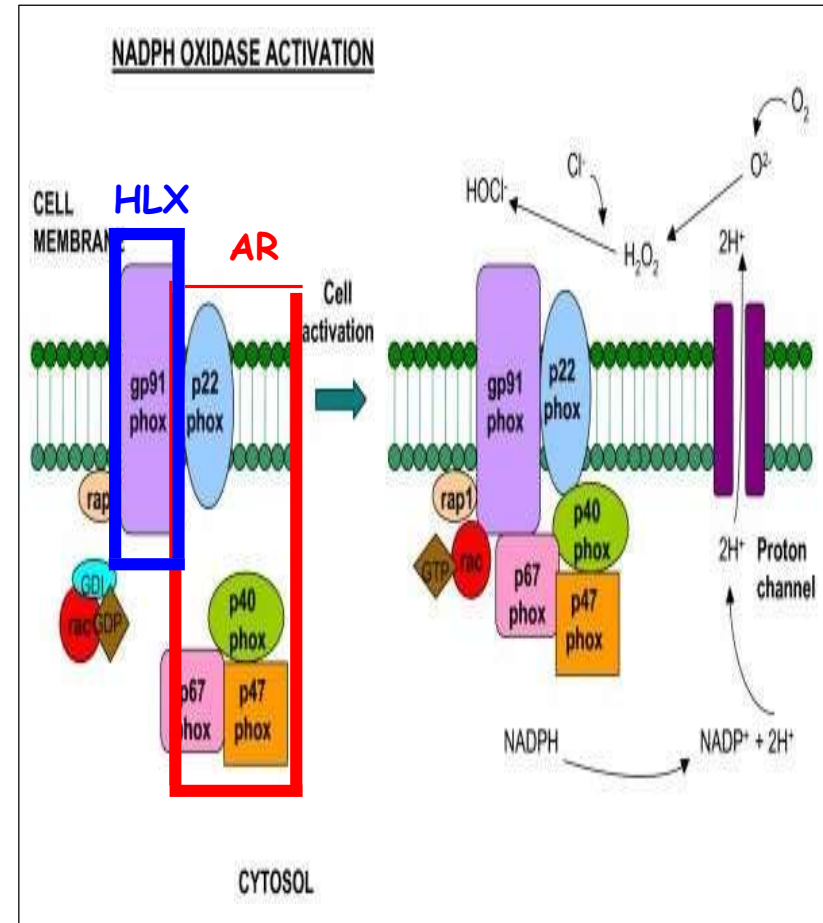
Test de 1.2.3.Dihidrorodamina (DHR)

Tratamiento

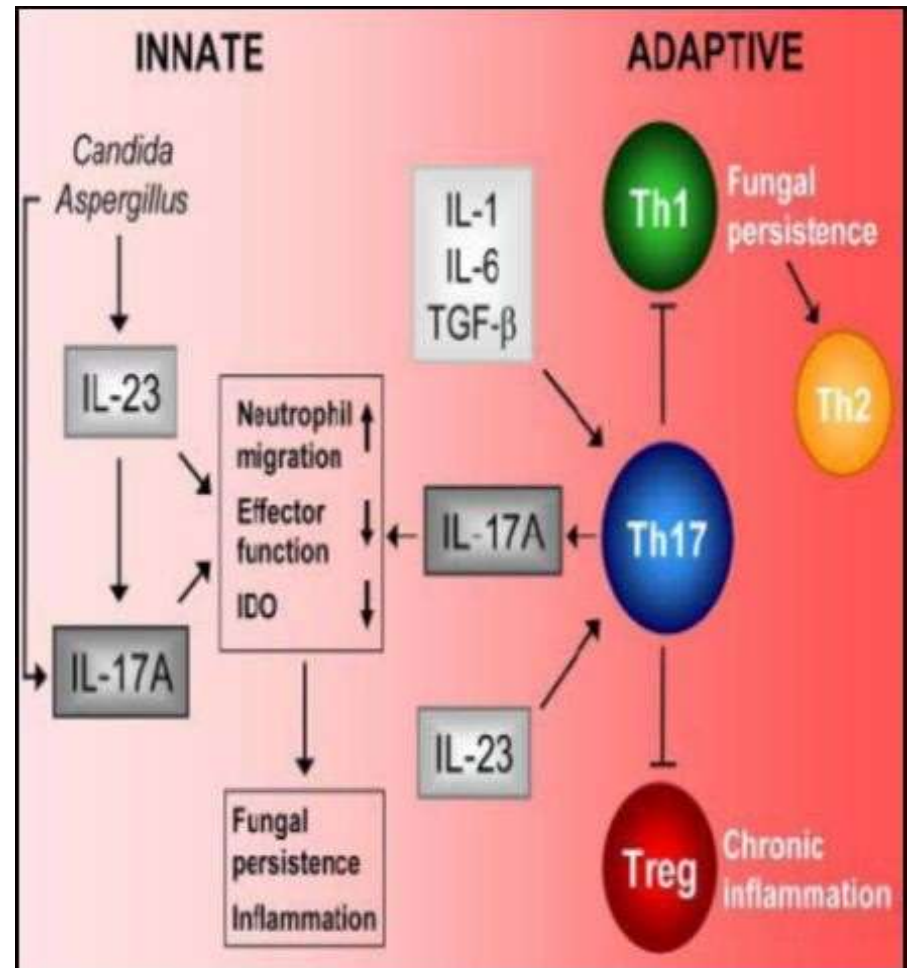
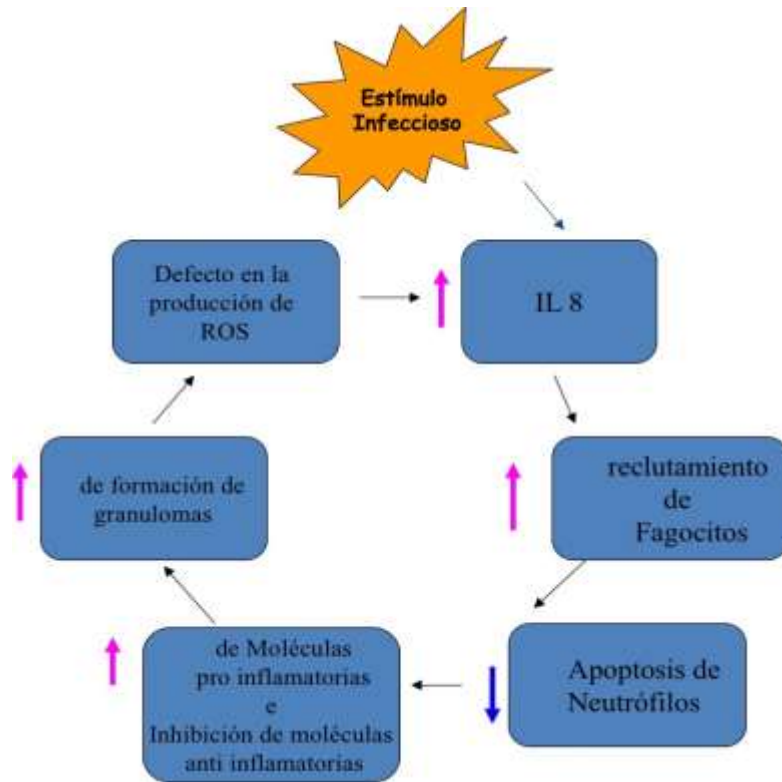
Triple esquema TMP-SMX, Itraconazol, INF $\gamma$

Corticoides

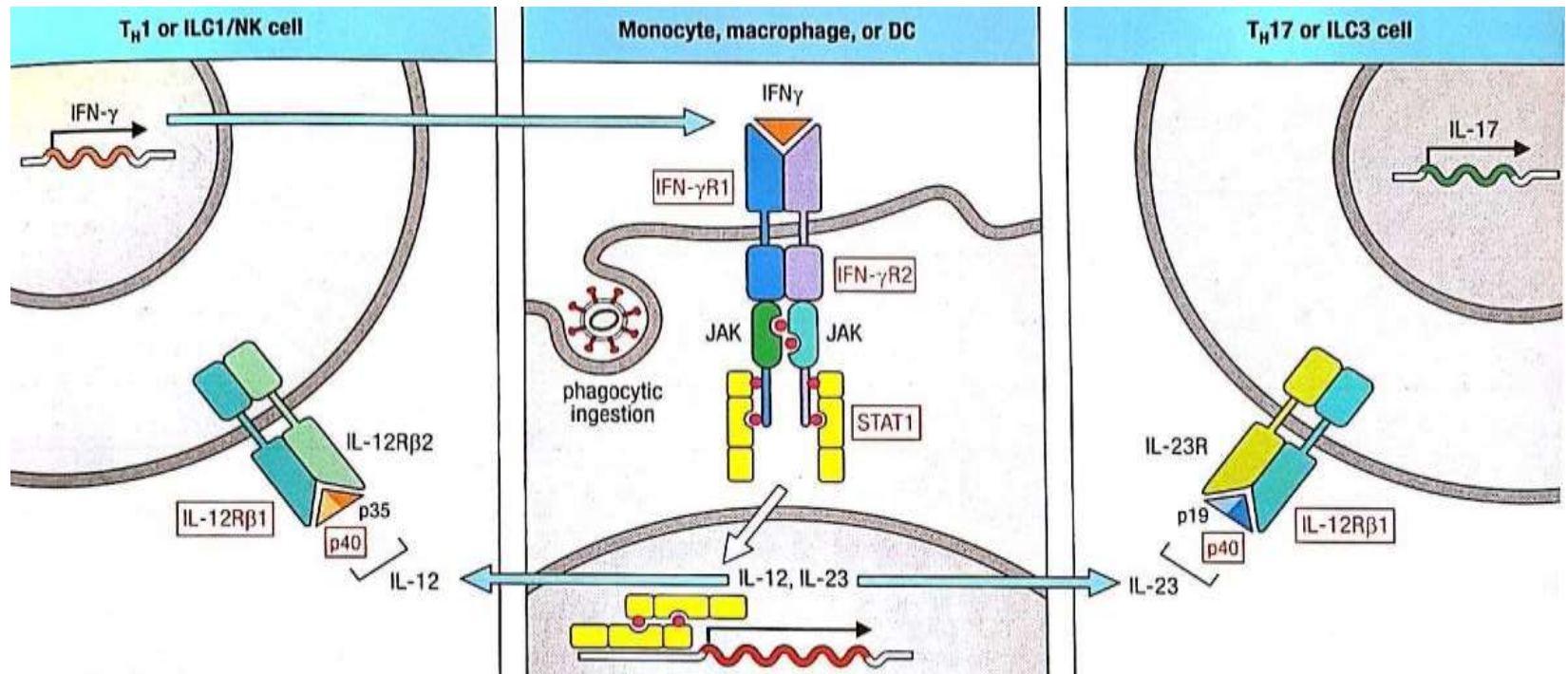
Trasplante de Médula Ósea



# Inmunopatogenia de la EGC

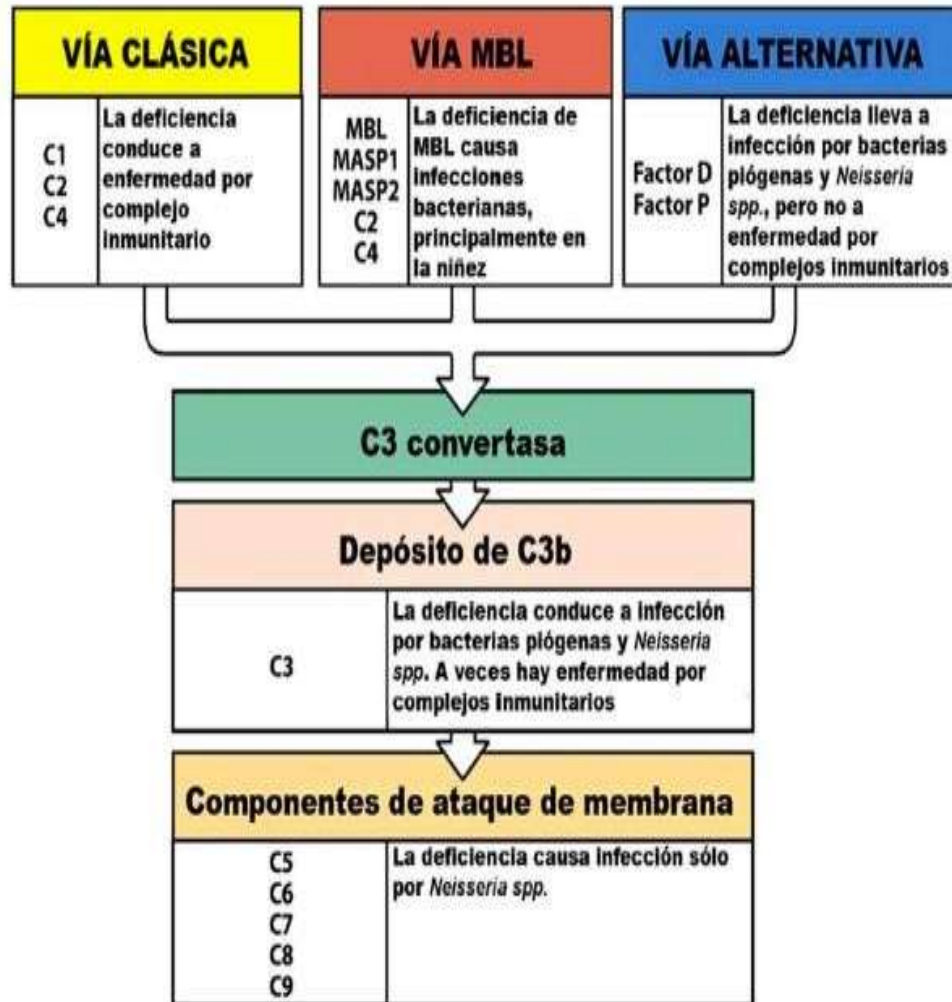


# Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias MSMD



Grupo VIII  
"Deficiencia del Complemento"

# Deficiencia del Complemento



- Puede haber deficiencia genética de cualquier factor.
- Herencia AR en la mayoría de los factores, AD en menor medida y sólo la deficiencia de properdina que esta ligada al X.
- Clínica
  - Inf. bacterianas recurrentes por gérmenes capsulados y *Neisserias*
  - Enf. Autoinmunes como el LES y Glomerulonefritis de presentación atípica

## Estudio de la deficiencias del Complemento

- Funcionalidad de la Vía Clásica: CH50
- Funcionalidad de la Vía Alterna: AH50
- Cuantificación de C3 y C4
- Identificación del componente específico deficiente.



# Manejo Terapéutico de los EII

## MANEJO INTERDISCIPLINARIO

### TRATAMIENTO PALIATIVO

- Cuidados generales
- Profilaxis antimicrobiana
- Gammaglobulina
- Transfusiones de hemoderivados
- Inmunomoduladores
- Vacunas

#### Containdicaciones

*BCG (ID celulares y del fagocito)*

*Virus atenuados (ID celulares)*

*Sabin oral (ID celulares y humorales)*

### TRATAMIENTO CURATIVO

- Trasplante de médula ósea
- Terapia génica
- Reemplazo enzimático: ADA  
cadena  $\gamma$ c