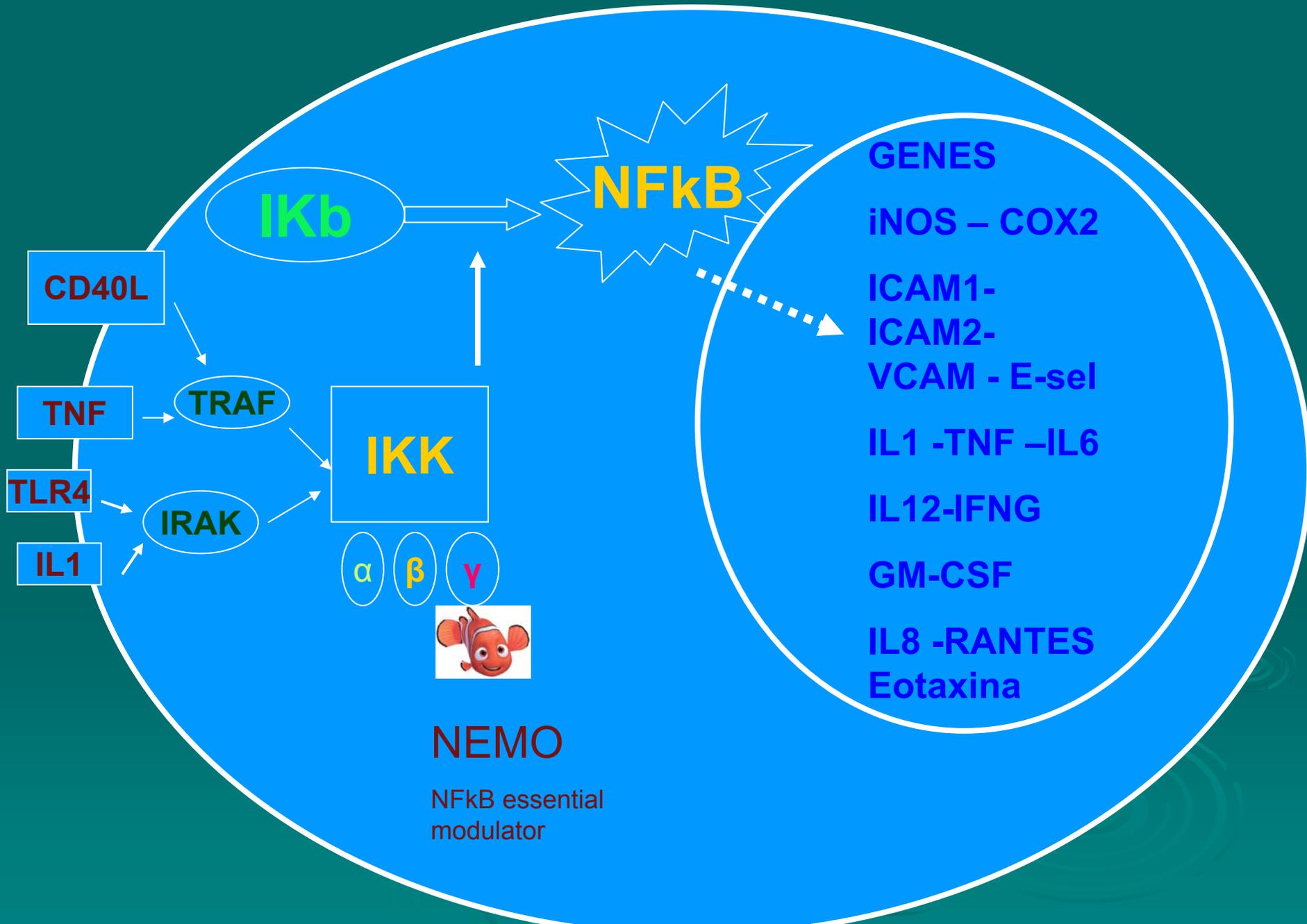


Introducción clínica de las inmunodeficiencias con compromiso de la inmunidad innata

Dr. Carlos Gustavo Riganti.
Jefe de División Inmunología
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde



NF- κ B

Pertenece a la categoría de factores de transcripción primarios de acción rápida, esta presente en el citoplasma y actúa como primer respondedor ante un estímulo de daño celular.

Responde a una gran variedad de receptores de superficie tales como TNFr, RANK y Toll, y genera cambios muy rápidos en la expresión de distintos genes

- La activación de NF- κ B se inicia con la degradación de las proteínas I κ B que retienen a NF- κ B en el citoplasma. Esta degradación se produce principalmente por la activación de la kinasa de I- κ B (IKK).

IKK esta compuesta por 3 heterodímeros

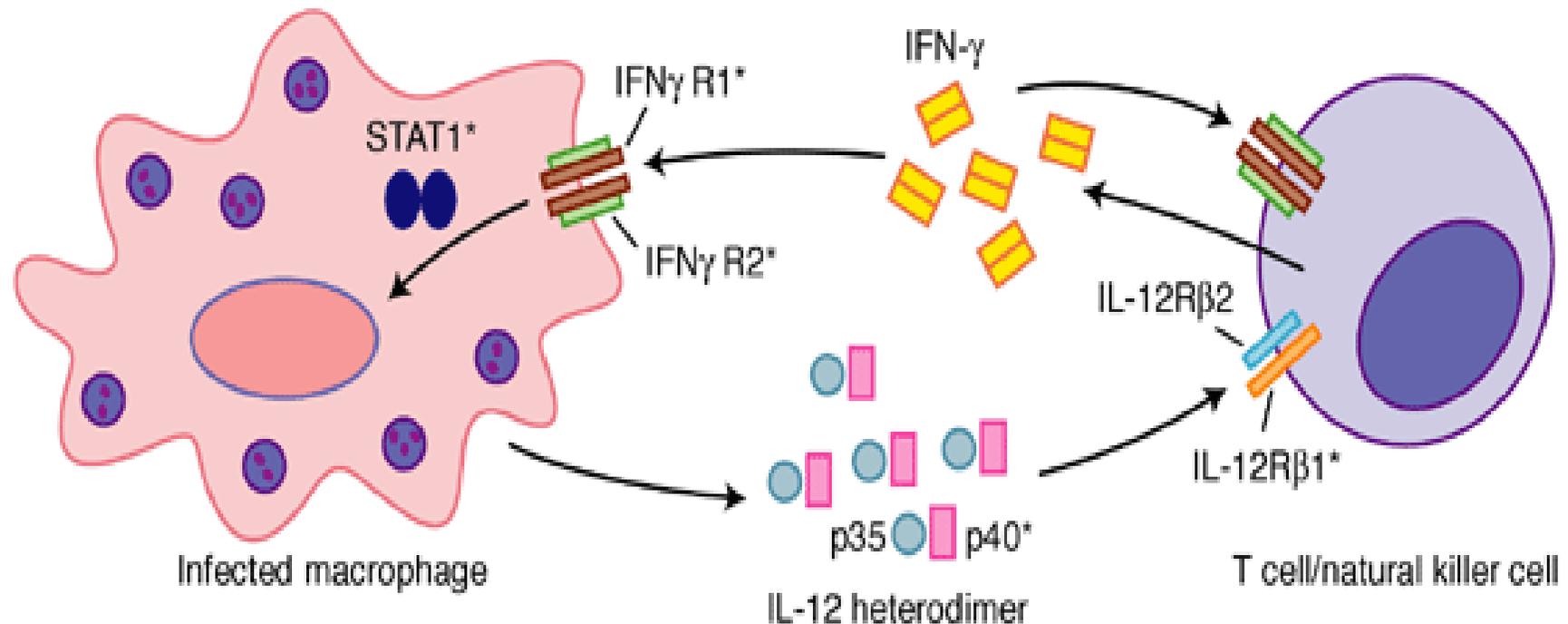
IKK alfa

IKK beta

IKK gamma

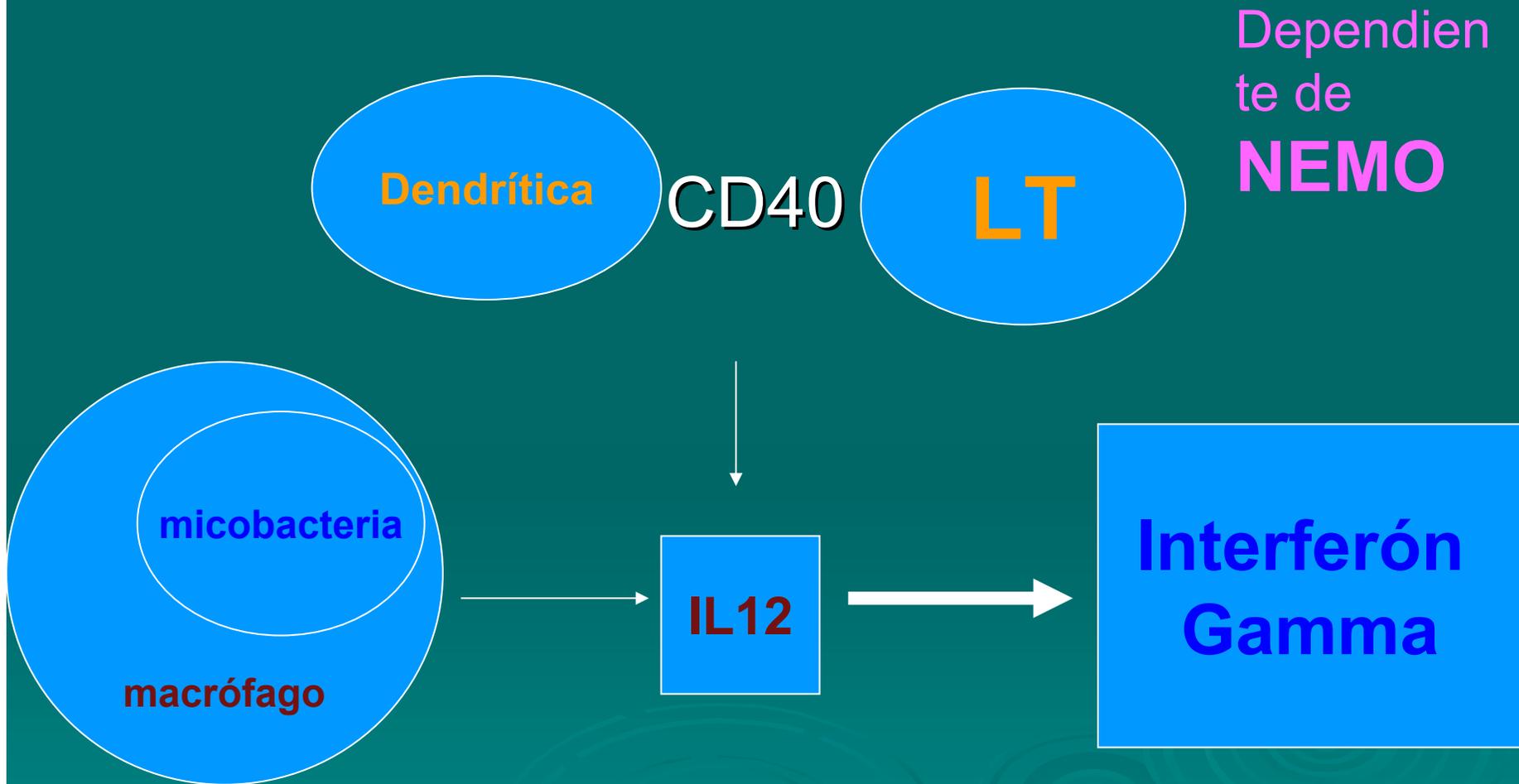
también llamado NEMO (NF- κ B essential modulator) el regulador maestro de la kinasa.

IL12- Interferon Gamma (IFNG)



Overview of the roles of interleukin 12 (IL-12) and interferon γ (IFN- γ) in mycobacterial immunity

IL12 puede secretarse por dos vías de estimulación



Interleukina 12 (IL-12)

- es producida por las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B, tras la estimulación antigénica (CPA)
- Estimula la secreción de interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) por los linfocitos T y las células NK.
- IL-12 Actúa como un factor estimulante del crecimiento, de la funcionalidad y de la diferenciación de los linfocitos T vírgenes hacia TH0 y luego hacia TH1 o TH2.

IFN- γ

- El interferon gamma, pertenece al tipo II de interferones y es una citokina de gran importancia en la inmunidad innata y adaptativa
- Cuando su función esta afectada aumenta la susceptibilidad a infecciones intracelulares (bacterianas y virales) y aparecen enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes.
- Es producido por las células NK del sistema innato y por los linfocitos CD4 y CD8 citotóxicos de la inmunidad antígeno específica.

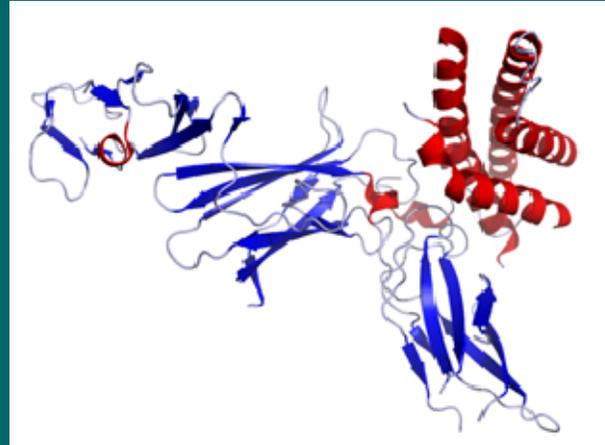
Susceptibilidad Mendeliana a Enfermedades por Micobacterias

- El estudio de las infecciones sistémicas por micobacterias no tuberculosas ha descubierto defectos genéticos en los fagocitos mononucleares y en las células T- Th1 .
- Se denominó Sdr. de Susceptibilidad Mendeliana a Enfermedades por Micobacterias (MSMD)
- Se encontraron inmunodeficiencias primarias, que afectan la vía de señalización de los TLRs, en pacientes con distintas enfermedades infecciosas



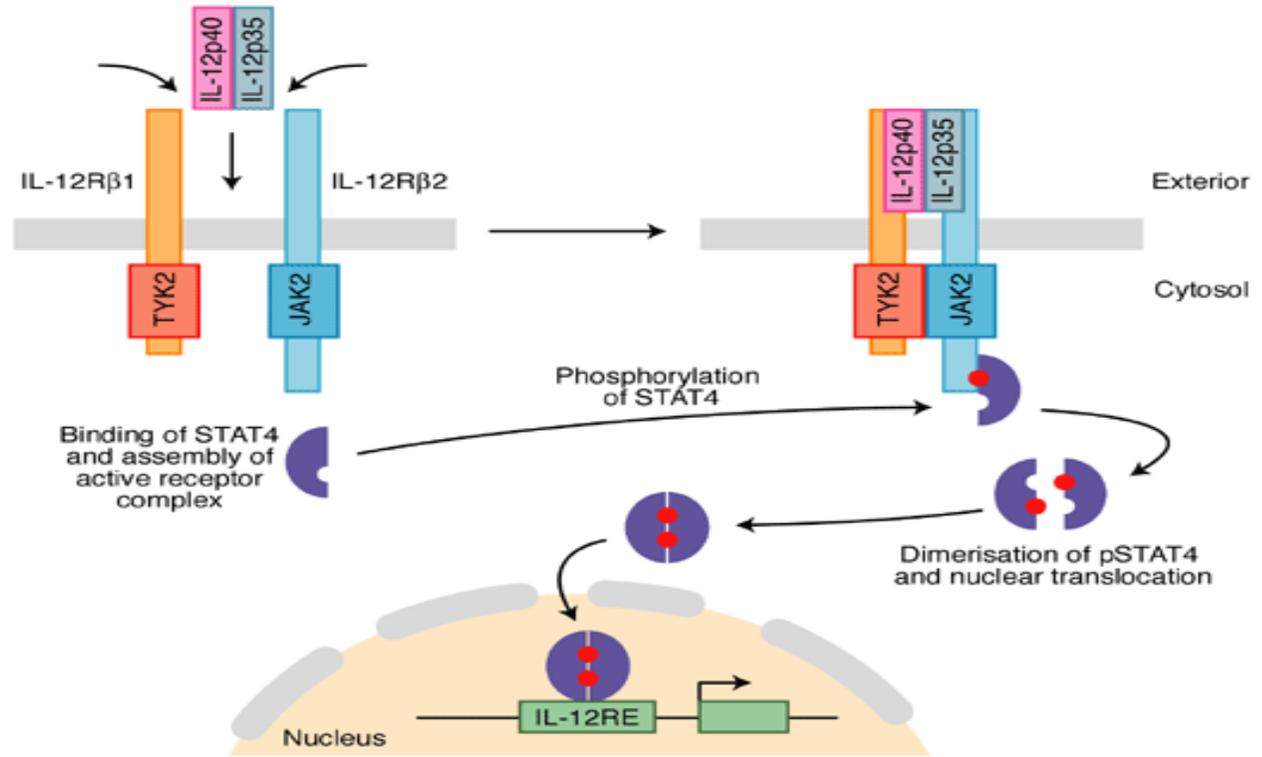
Janeway Jr.

IL-12 funcional p70



p35	Gen IL-12A			
p40	Gen IL-12B 5 mutaciones	20 pacientes en India , Tunez, Pakistan, Malasia	Enf. por BCG Salmonelosis Micobacterias ambientales. Nocardia asteroides	Mortalidad 30% el resto buena respuesta a ATB mas IFNG

Defectos del receptor de IL-12 (IL-12R)



A schematic representation of the interleukin-12 receptor (IL-12R) and its signalling pathway

Published in Expert Reviews in Molecular Medicine by Cambridge University Press (2003)

IL-12R B1

41 mutaciones distintas

representan el 40% de los 220 pacientes con MSMD

**BCG, salmonellosis
Paracoccidioides br,
M, chelonae**

IL-12R B2

Micobacterium avium intracelular



This 6 year-old boy presented with multiples subcutaneous and lympho-node abscesses due to disseminated infection with *M. avium-intracellulare*



Micobacterium fortuitum



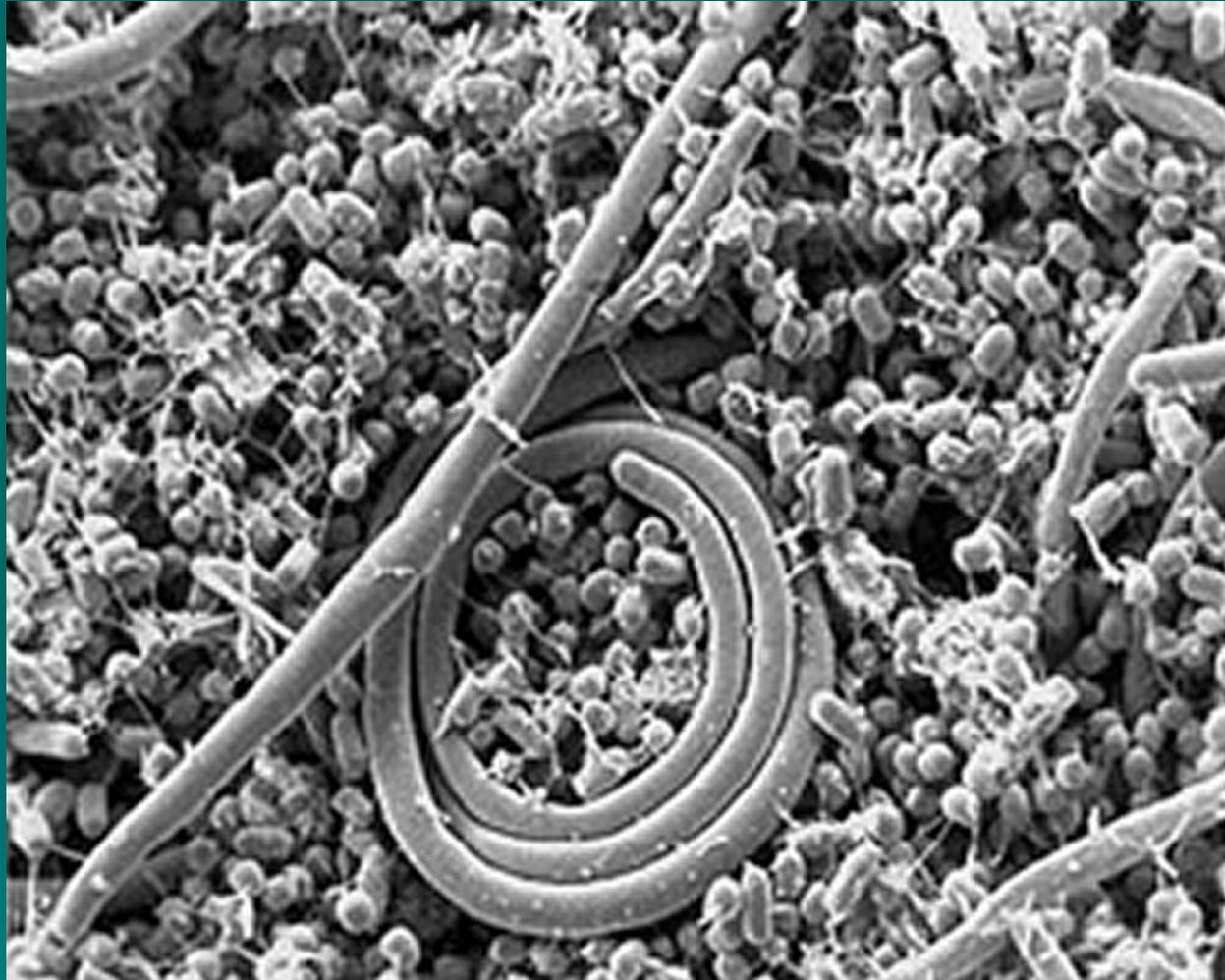
Micobacterium chelonae



Mycobacterium marinum



salmonella enteritidis



En un caso aislado de este grupo de pacientes con mutación en el gen IL-12RB1, se encontró infección por *paracoccidioides brasiliensis*

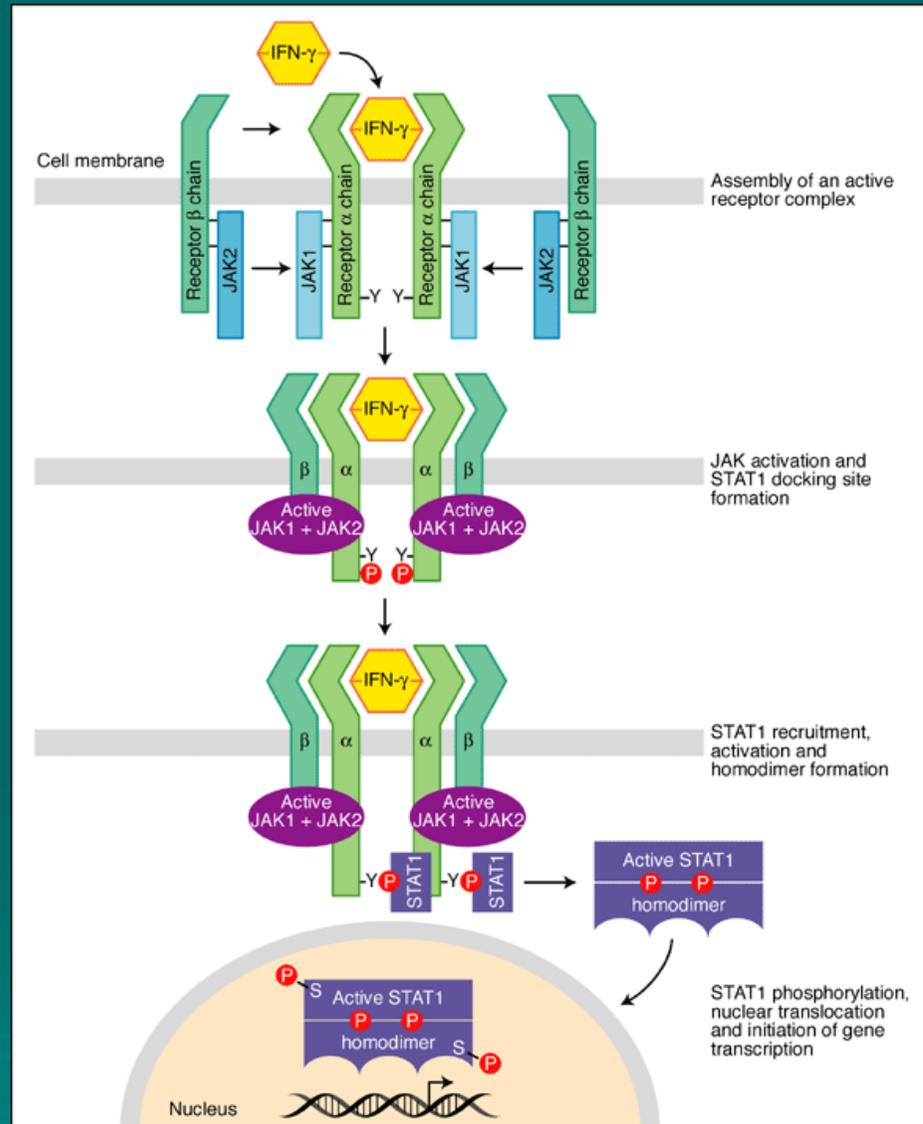
El paciente tuvo la infección fúngica en la adultez, pero sufrió enfermedad por BCG e infecciones por *Salmonella* en la infancia, que fueron difíciles de eliminar con tratamiento farmacológico



FIGURA 1: Numerosas lesiones polimorfas se observan en la cara y brazo

Defectos en la respuesta a IFNG

- La respuesta a IFNG depende de la funcionalidad íntegra de su receptor, el cual está formado por las cadenas 1 y 2 (ifn- γ r1 e ifn- γ r2)
- Las mutaciones en el gen IFNGR1 que codifica para la cadena 1 del receptor, fueron las primeras que se identificaron



A schematic representation of the interferon- γ receptor (IFN- γ R) and its signalling pathway

A la fecha se han identificado 30 distintas mutaciones, autosómicas recesivas o autosómicas dominantes de (IFNGR1) en más de 80 pacientes de 28 países.

- **Existen distintas mutaciones, autosómicas recesivas o autosómicas dominantes de este gen.**
- **suelen ser más severas que las conocidas en IL-12B o IL-12RB1**
- **la penetrancia es prácticamente total**
- **la edad promedio en que se presenta la primera infección es poco después de los 3 años**

- **La ausencia completa de IFNGR1 es una entidad muy grave**
- **la enfermedad por BCG suele ser diseminada, sin granulomas o con la formación de granulomas lepromatoides**
- **la mortalidad es del 55% antes de los 10 años**
- **las infecciones por micobacterias ambientales de crecimiento rápido, como *M. avium*. son muy comunes**

- algunos casos presentaron infecciones por citomegalovirus, herpesvirus y Listeria.



- otros han presentado cuadros de osteomielitis por micobacterias.



Mutaciones en el gen IFNGR2

- La cadena 2 del receptor de IFNG en los macrófagos se une a la cadena 1, después de que ésta se unió al IFNG que proviene de linfocitos T o células NK.
- participa en la señalización intracelular vía STAT-1 para activar al macrófago.
- Se han encontrado mutaciones, en sólo nueve pacientes de los 220 diagnosticados con MSMD hasta la fecha, constituyendo así la quinta causa del síndrome.

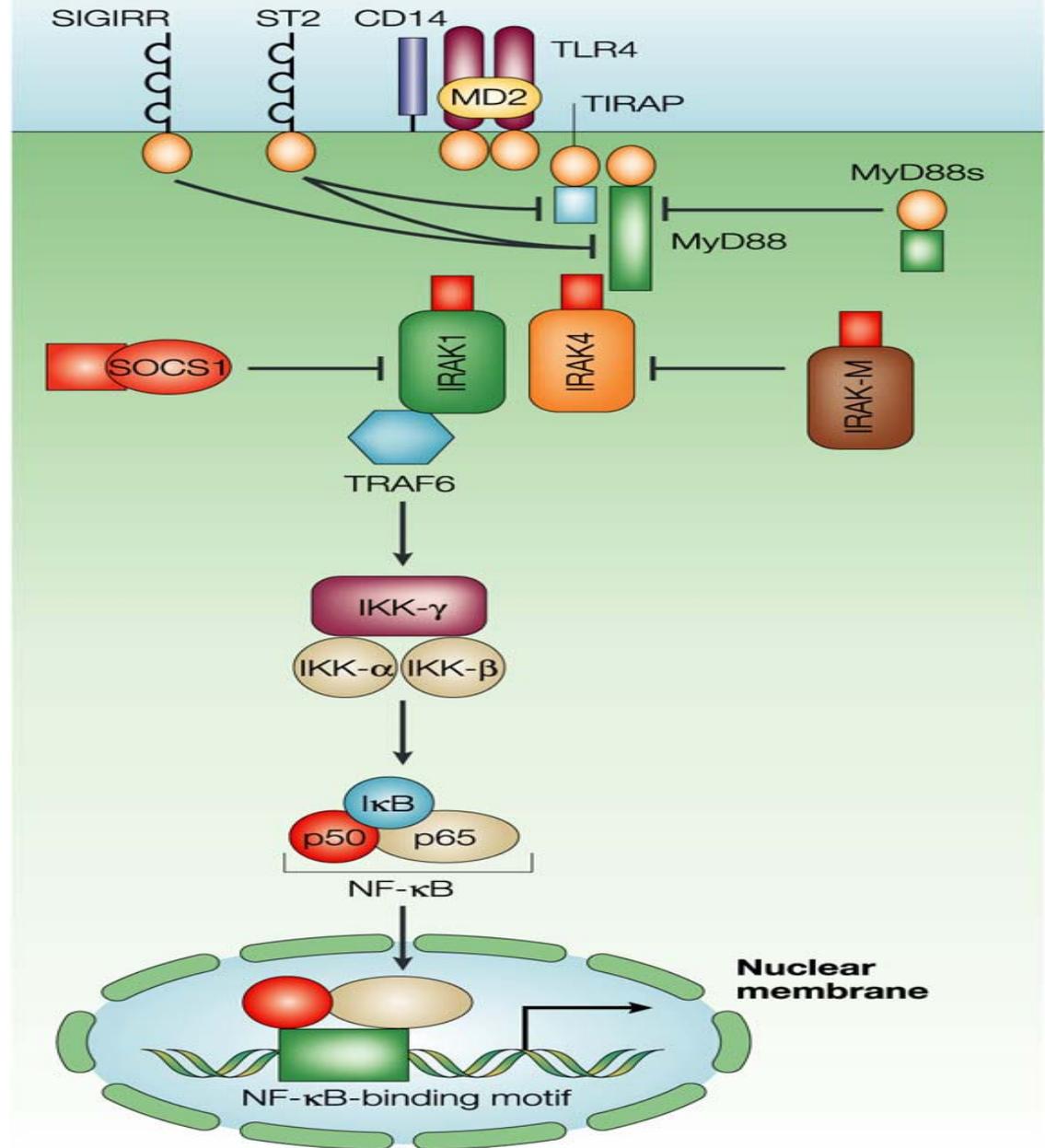
Mutaciones de IFNG

- En los cinco pacientes conocidos con defecto parcial recesivo del IFNG se encontró la misma mutación y son de origen portugués, polaco y chileno
- presentan mayor número y más frecuencia de infecciones por micobacterias ambientales de crecimiento rápido.



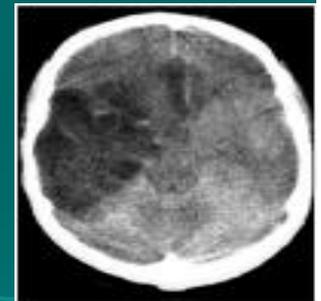
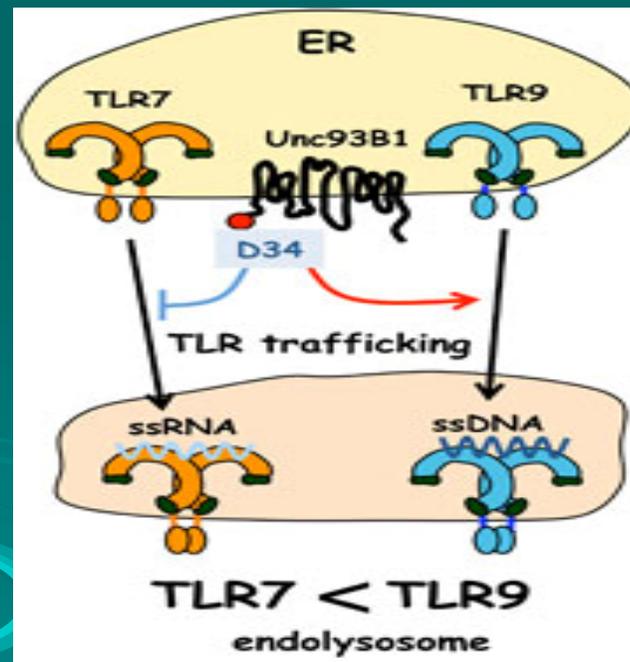
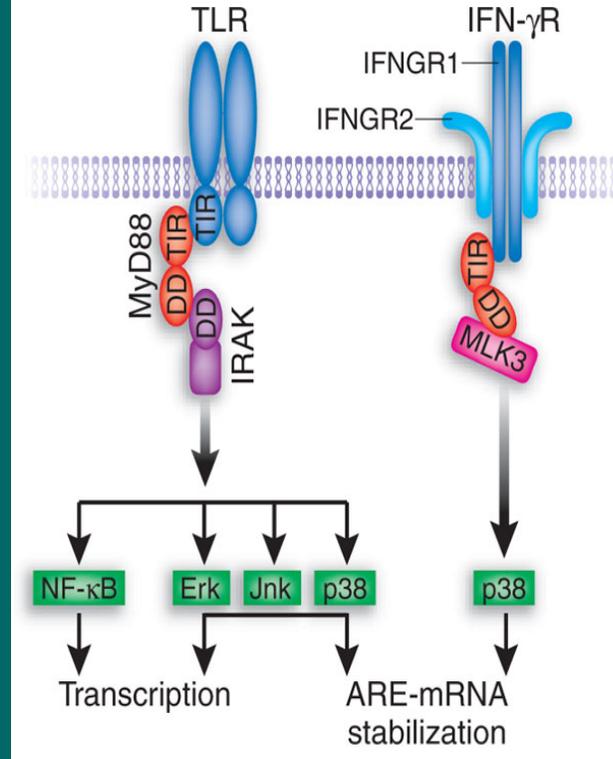
Alteraciones de la vía de señalización de los TLRs

- Los fenotipos infecciosos asociados a estas deficiencias en los TLR, son diversos y están ligados directamente al gen afectado y a la vía involucrada.
- Suelen estar relacionados con solo una, o unas pocas enfermedades infecciosas

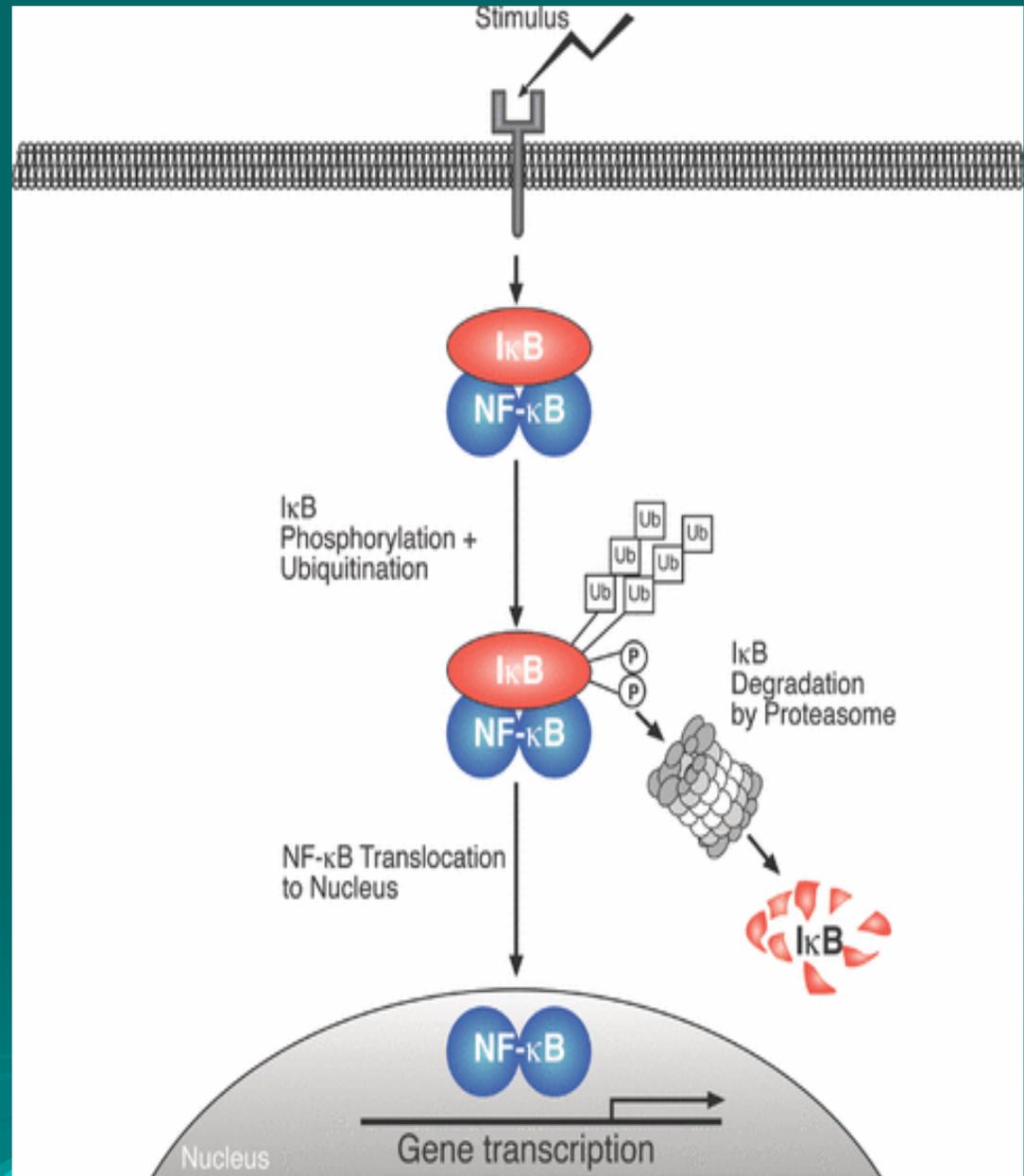


➤ Las mutaciones en **IRAK4** y **MYD88** afectan mayormente las respuestas a IL-1Rs y a TLRs (excepto TLR3), predisponiendo a infecciones bacterianas piógenas, y en particular a la **enfermedad invasiva por neumococos**.

➤ Las mutaciones de **TLR3** y **UNC93B1**, alteran la respuesta al TLR3 y predisponen a la **encefalitis por herpes simplex**

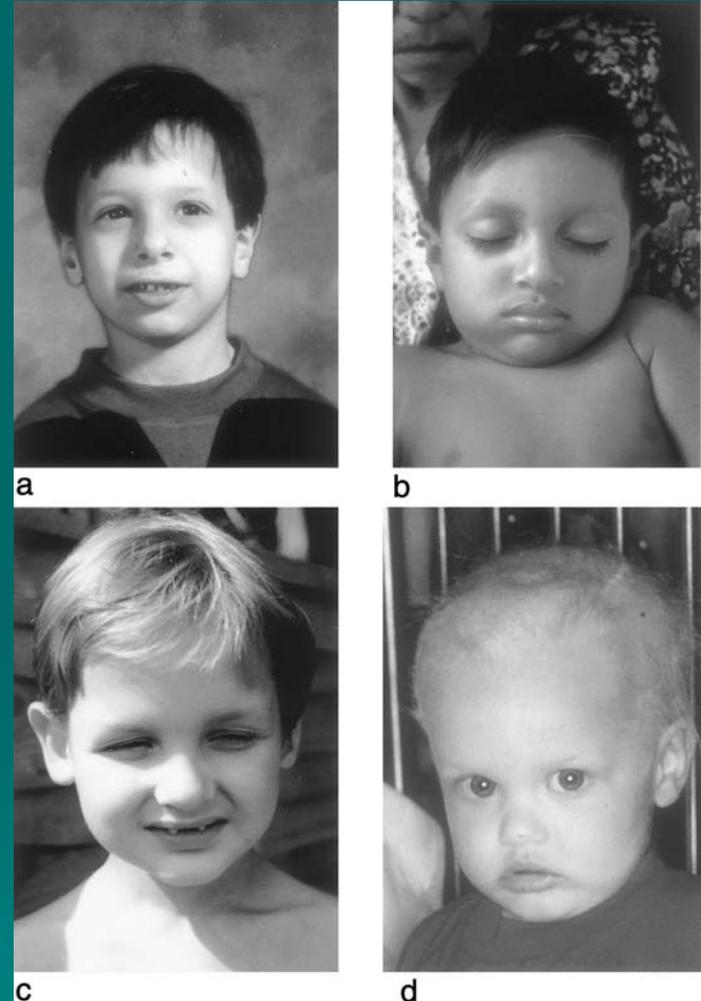


- Las mutaciones de NEMO y de IKBA afectan la señalización mediada por NFκB, al menos en respuesta a la estimulación de TLRs, IL-1Rs y TNFRs, y generan una amplia predisposición a infecciones



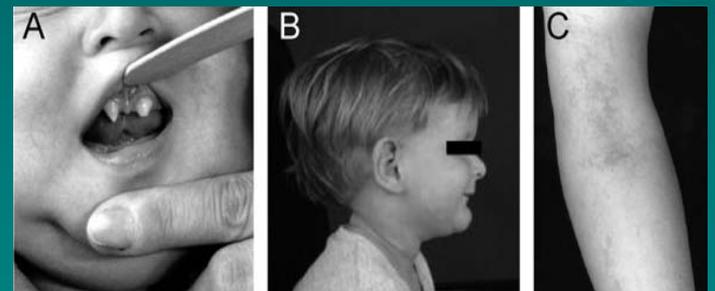
Errores de la activación inmunológica mediada por NF- κ B (genes de NEMO y de IKBA)

- Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia, recesiva ligada al X (XR-EDA-ID)



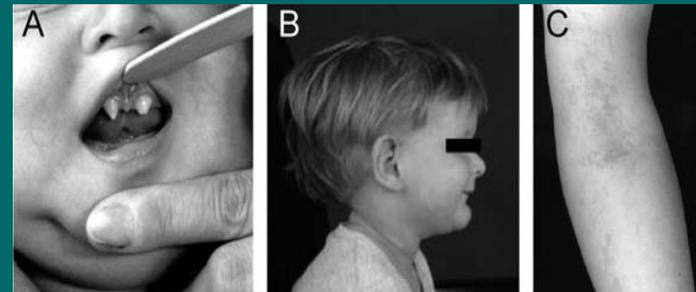
“Displasia ectodérmica anhidrótica”

- Alopecia, hipo odontia, forma anormal de los dientes y uñas distróficas. Algunos pacientes presentan anomalías vasculares en la retina que los predispone a desprendimientos en la infancia temprana. A veces se observa retraso cognitivo y retardo mental.
- Alteraciones neurológicas, como atrofia cerebral, debilidad muscular uni o bilateral, retardo mental, convulsiones, Estrabismo , cataratas , ceguera
- Escoliosis, espina bífida, sindactilia, costillas supernumerarias, alteraciones craneales, hipertensión pulmonar primaria, insuficiencia cardiopulmonar

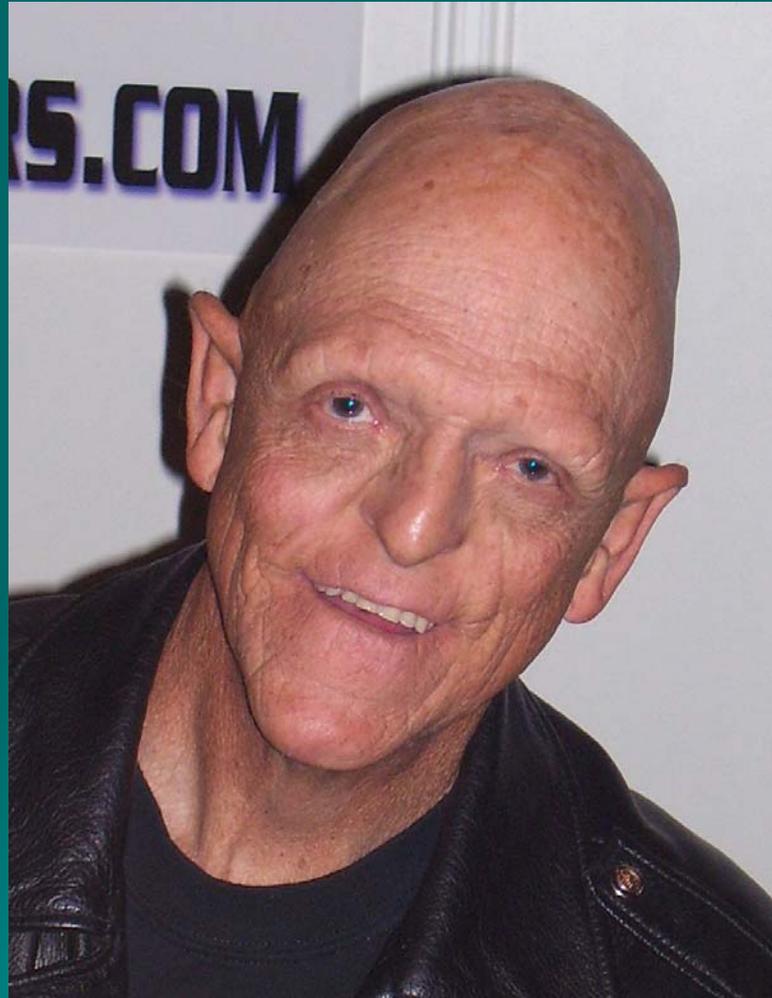


- **Forma autosómica dominante de EDA-ID (AD-EDA-ID), causada por una mutación heterocigota hipermorfica de IKBA, que afectaba la fosforilación y la degradación del inhibidor alfa de NFkB (IkBa)**

Pueden presentar rasgos muy variables, desde EDA con osteopetrosis y linfedema, hasta ningún fenotipo en especial



Michael Berryman, November 2007



Incontinentia Pigmenti (IP)

- es una alteración genética (NEMO) que compromete la piel, el pelo los dientes y las uñas.
- Se la conoce también como enfermedad de **Bloch-Sulzberger**, o síndrome de **Bloch Siemens**, **melanoblastosis cutis** y **naevus pigmentosus systematicus**.

“incontinentia pigmenti” (IP)

- Puede tomar tronco y extremidades y variar en su coloración.
- Se distribuyen de manera irregular en marmolado o en líneas. Suele desaparecer con los años.



Estudiar a pacientes y sus familias por posible MSMD ante

- Reacción adversa a la vacunación con BCG.
- Antecedentes familiares de tuberculosis, salmonelosis, bcg-itis, bcg-osis o muerte infantil por enfermedad

Consanguinidad.

- Algunas mutaciones causantes de MSMD son autosómicas recesivas y la formación de parejas consanguíneas aumenta la probabilidad de frecuencia de homocigotos para diversos genes en su descendencia.

Tipo de granuloma.

- En infecciones por *Mycobacterium* o *Salmonella* (también por hongos como *Histoplasma* o *Paracoccidioides*), la formación de un buen granuloma es indicativo de la eficiencia del sistema inmune para contener y controlar la infección. El granuloma tuberculoide es de buen pronóstico mientras que el lepromatoide, no definido del todo y con muchas bacterias, es de mal pronóstico

Falta de respuesta al tratamiento adecuado.

- Las infecciones por *Mycobacterium* sp o *Salmonella* sp en pacientes con MSMD suelen ser de difícil tratamiento farmacológico y son persistentes o recurrentes

Algunos diagnósticos diferenciales

- Infección por HIV
- Linfopenia CD4 idiopática
- Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
- Enfermedad granulomatosa crónica (CGD)
- Inmunodeficiencia con hiper IgM (HIM) (asociada a algunas mutaciones del gen NEMO)

Muchas Gracias

