

**JORNADAS NACIONALES CONJUNTAS
de ALERGIA E INMUNOLOGÍA en PEDIATRÍA
13 al 15 de mayo de 2010**

**LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS
EN EL SIGLO XXI**

Visión histórica

Dra. Marta Zelazko

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

- Grupo heterogéneo de más de 150 enfermedades producidas por distintos defectos genéticos.
- Alteraciones en diversos componentes de la respuesta inmune (linfocitos T, B, fagocitos, complemento) que dan lugar a un aumento de susceptibilidad para el desarrollo de procesos infecciosos recurrentes y/o graves producidos por un amplio espectro de microorganismos
- Incidencia mínima estimada: 1/10.000 nacidos vivos

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DIAGNÓSTICO PERSPECTIVA HISTÓRICA

❖ PERÍODO CLÍNICO (1950)

**Características clínicas . Historia familiar
Exámenes complementarios simples**

❖ PERIODO INMUNOLÓGICO (1970)

**Uso de anticuerpos monoclonales
Incorporan estudios funcionales (cultivos celulares)
Heterogeneidad Inmunológica**

❖ PERIODO MOLECULAR (1990)

**Diagnostico definitivo
Diagnóstico de portadores y prenatal
Diagnóstico de nuevas IDP
Muestra mayor complejidad y heterogeneidad**

Heterogeneidad-complejidad

Fenotipo clínico	Fenotipo inmunológico	Defecto molecular
<p>SCID</p> <p>Infecciones por bacterias, virus, hongos, parásitos, gérmenes oportunistas</p> <p>Candidiasis, diarrea crónica, retraso pondo-estatural.</p> <p>Hipoplasia linfoidea</p>	<p>T-B+NK-</p> <p>T-B+NK+</p> <p>T-B-NK+</p>	<p>Cadena γ común</p> <p>JAK 3</p> <p>Cadena $\delta \epsilon \xi$ de CD3</p> <p>cadena alfa R-IL7</p> <p>Rag 1, Rag 2</p> <p>Artemis</p>
<p>S de Ommen</p> <p>Eritrodermia, paquidermia, alopecia Adenomegalias, Hepatoesplenomegalia</p>	<p>T+B-NK+</p> <p>(expansión T oligoclonal)</p>	<p>Rag 1, Rag 2</p> <p>Artemis</p>

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DIAGNÓSTICO PERSPECTIVA HISTÓRICA

❖ PERIODO DE LAS IDP NO CLÁSICAS (1996)

Deficiencias de la inmunidad innata

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IDP)

IDP CLÁSICAS

- **Susceptibilidad aumentada a infecciones por múltiples agentes infecciosos**
- **En general presentan otras manifestaciones clínicas**
- **Presentan alteraciones detectables en estudios inmunológicos generales**

IDP NO CLÁSICAS (desde 1996)

- **Predisposición a Infecciones producidas por un solo germen o un grupo restringido de gérmenes**
- **Niños sanos hasta el contacto con el germen**
- **Estudios inmunológicos tradicionales son normales**

**INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS
CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS PREDOMINANTES
DISTINTAS A LA INFECCIÓN**

IDP CON DEFECTOS DE LA REGULACIÓN INMUNE LINFOPROLIFERACIÓN

SOSPECHA CLÍNICA

Adenomegalias crónicas, hepatoesplenomegalia, autoinmunidad
Fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, citopenias hemáticas

DEFECTOS DE LA MUERTE CELULAR

APOPTOSIS



ALPS

Linfoproliferación
Autoinmunidad

CITOTOXICIDAD

Gránulos lisosomales



LHF

Linfoproliferación,
activación macrófaga

ESTUDIOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO (ALPS)

General

- Hipergamaglobulinemia
- Presencia de autoanticuerpos

Inmunológico

- Población TCR $\alpha\beta$ CD3+CD4-CD8- >1%
- IL10 sérica elevada
- Fas-L soluble elevado
- Estudio funcional de apoptosis mediada por Fas alterada

Molecular

- Para diagnóstico definitivo (heterogeneidad genética)

ESTUDIOS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO (LHF)

General

- Bi o tricitopenia, hipofibrinogenemia,
- hipertrigliceridemia, Hiperferritinemia,
- hemofagocitosis

Inmunológico

- Defectos de la función NK
- Aumento de CD25 soluble
- Defectos de la expresión de perforina

Molecular

- Para diagnóstico definitivo (heterogeneidad genética)

IDP CON DEFECTOS DE LA REGULACIÓN INMUNE AUTOINMUNIDAD

IPEX

SOSPECHA CLÍNICA

Varón en el primer año de vida con diarrea persistente, diabetes tipo 1, hipotiroidismo, dermatitis.

Disminución o ausencia de células Treg (CD4+CD25+)

Mutaciones en el gen FOXP3

APECED

SOSPECHA CLÍNICA

Candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo, insuficiencia adrenal, displasia ectodérmica

Defecto de la selección negativa en el timo

Mutaciones en el gen AIRE

SOSPECHA CLÍNICA DE IDP EN EL SIGLO XXI

SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN POR
MÚLTIPLES GÉRMENES

INFECCIÓN SEVERA POR UN SOLO GÉRMEN O UN GRUPO
LIMITADO DE GÉRMENES

LINFOPROLIFERACIÓN
AUTOINMUNIDAD

Proteinosis alveolar pulmonar (PAP)

GM-CSFR α

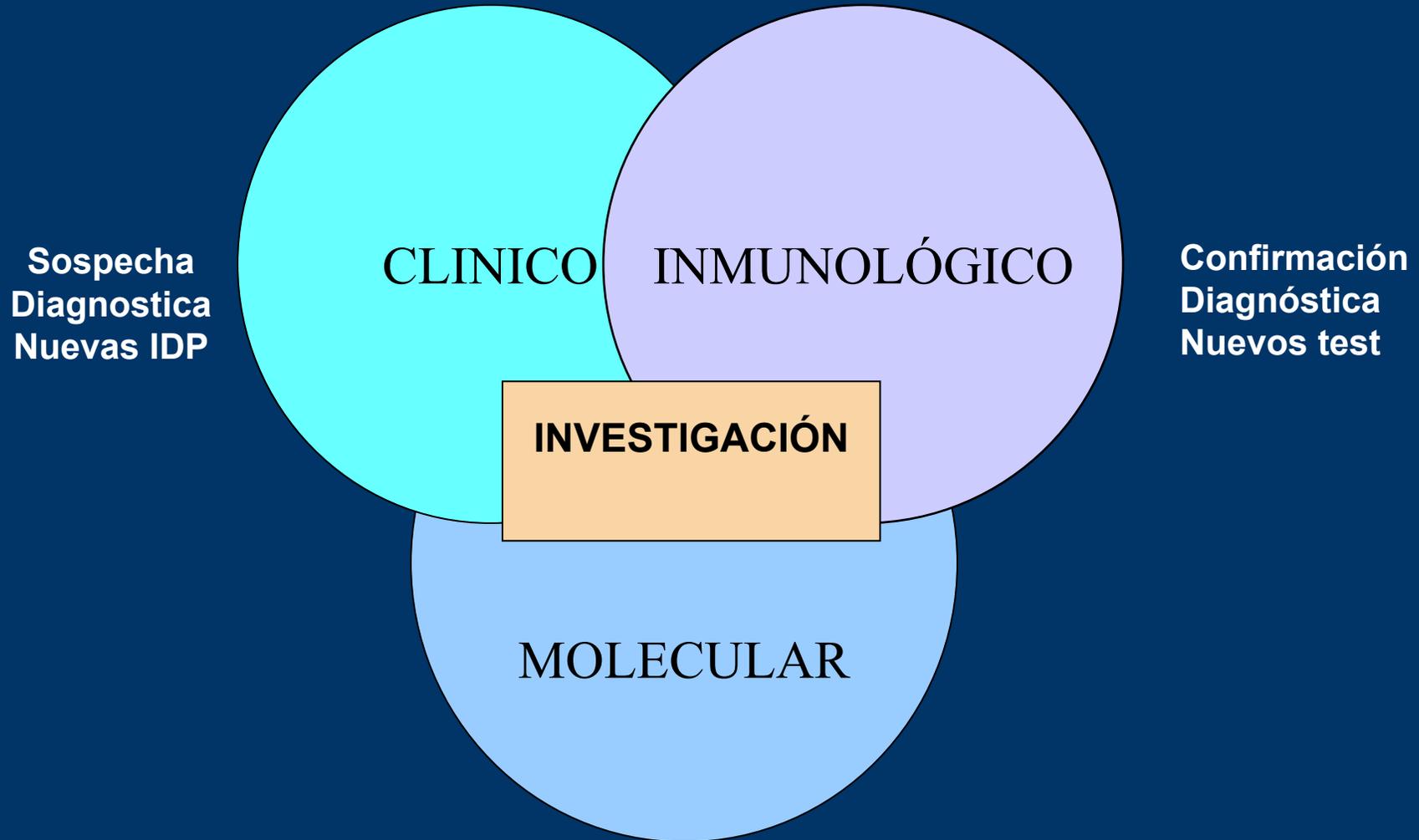
SUH atípico

Complemento Factor H

Enfermedad inflamatoria intestinal

IL10R

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DIAGNÓSTICO EN EL SIGLO XXI



Diagnostico definitivo. Diagnóstico pre-sintomático
Asesoramiento genético. Diagnostico prenatal

GRUPOS Y SOCIEDADES DE PROFESIONALES DEDICADOS A LAS IDP

- **ESID: European Society for Immunodeficiencies**
Se inicia como grupo informal (EGID) en 1983
Adquiere categoría de Sociedad (ESID) en 1993
El programa “J” incorpora los países de Europa Oriental
- **LASID: Latin-American Society for Immunodeficiencies**
Se inicia como grupo informal (LAGID) en 1993
Adquiere categoría de Sociedad (LASID) en 2009
- **PIDJ: PID Japan network.**
Se inicia en 2001 con el propósito de expandirse a todo Asia
- **ASID: African Society for Immunodeficiencies. 2008**
- **USIDNET: United States immunodeficiency network**

Grupos de profesionales en nuestro país

Grupo de inmunología de la SAP

LASID

Grupo de Inmunología de la SAP	Se constituye en 1994 Objetivos: Registro Nacional de IDP Difusión de conocimientos para diagnóstico temprano de IDP Producen 2 publicaciones del Registro Nacional Reuniones mensuales abiertas
LAGID-LASID	Argentina es miembro fundador de LAGID (1993) Reuniones anuales de actualización e intercambio Producen 2 publicaciones del Registro Latino-Americano de IDP LASID (2009). Abierta a la incorporación de miembros de todos los países latino-Americanos Nueva modalidad de registro “online” con base de datos igual a ESID y USIDNET

Fundaciones, Asociaciones, Sociedades dedicadas a las IDP

- International Patient organization for Primary Immunodeficiencies IPOPI
- Immune Deficiency Foundation (IDF)
- Jeffrey Modell Foundation
- En Latino-América: Brasil, Chile, México, Colombia, Venezuela
- **En nuestro país.**
- **Asociación Civil de Ayuda al Paciente con Inmunodeficiencia Primaria (AAPIDP)**

Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID¹ Registry

LILY E. LEIVA,^{2,18} MARTA ZELAZCO,³ MATÍAS OLEASTRO,³ MAGDA CARNEIRO-SAMPAIO,⁴
ANTONIO CONDINO-NETO,⁴ BEATRIZ TAVARES COSTA-CARVALHO,⁵ ANETE SEVCIOVIC GRUMACH,⁶
ARNOLDO QUEZADA,⁷ PABLO PATIÑO,⁸ JOSÉ LUIS FRANCO,⁸ OSCAR PORRAS,⁹ FRANCISCO
JAVIER RODRÍGUEZ,¹⁰ FRANCISCO JAVIER ESPINOSA-ROSALES,¹¹ SARA ELVA ESPINOSA-PADILLA,¹¹
DIVA ALMILLATEGUI,¹² CELIA MARTÍNEZ,¹³ JUAN RODRÍGUEZ TAFUR,¹⁴ MARILYN VALENTÍN,¹⁵
LORENA BENARROCH,¹⁶ ROSY BARROSO,¹⁷ and RICARDO U. SORENSEN²

Journal of Clinical Immunology, Vol. 27, No. 1, January 2007

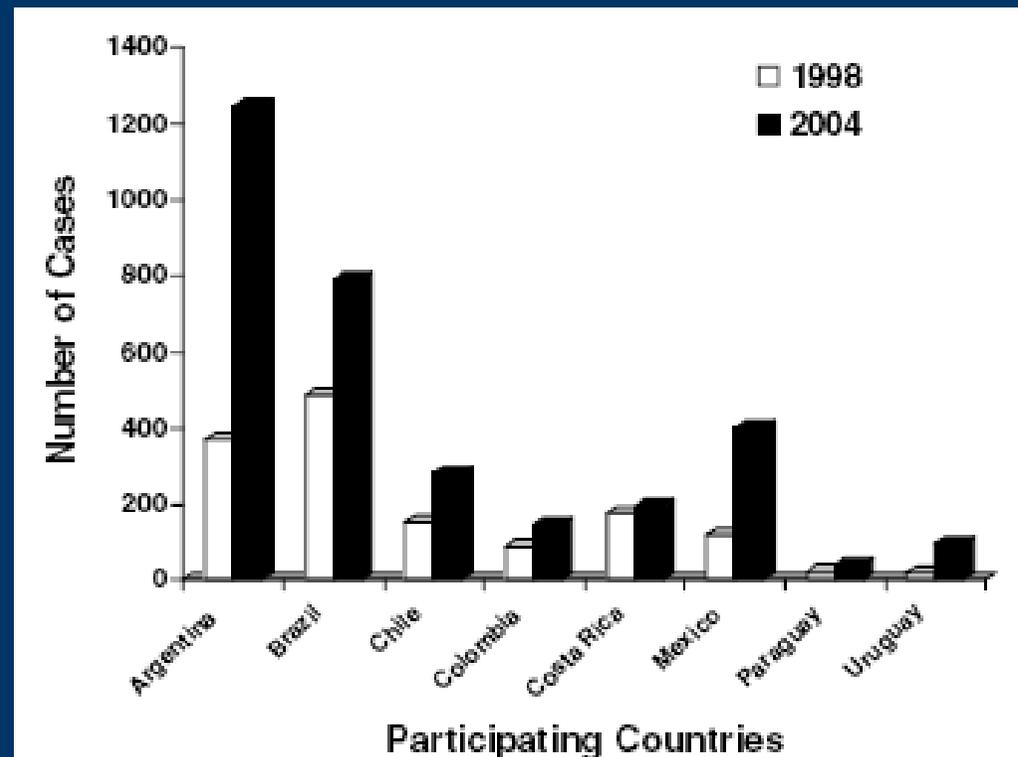


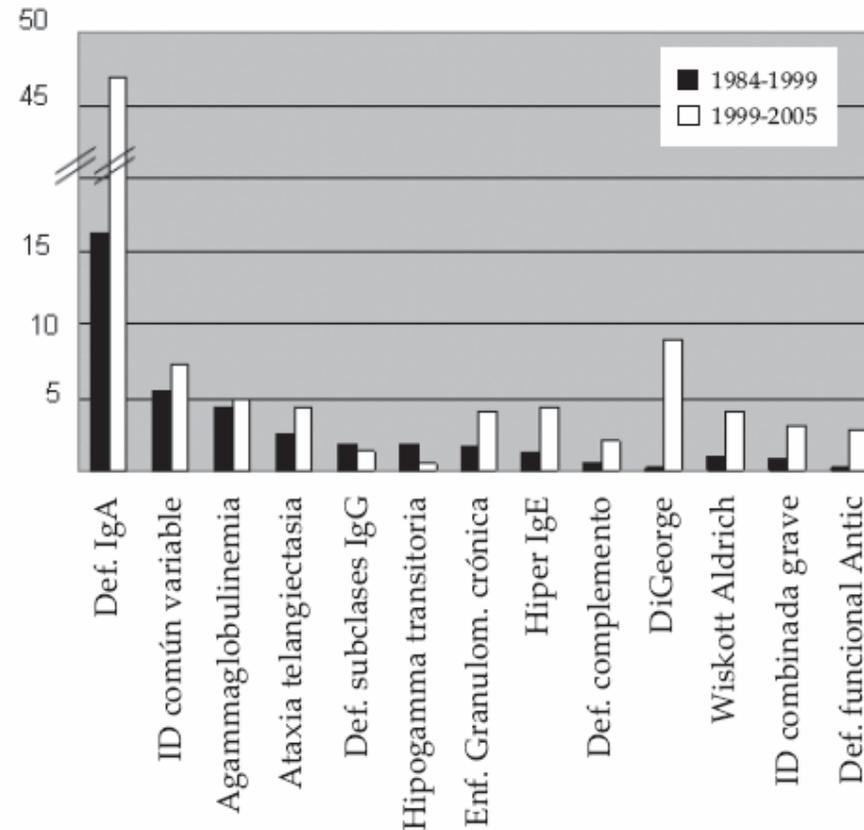
Fig. 2. Increase in PID Registry between 1998 and 2004. Number of PID cases in countries that participated in the 1998 LAGID Registry report, and in this report.

Registro argentino de inmunodeficiencias primarias. Segundo informe

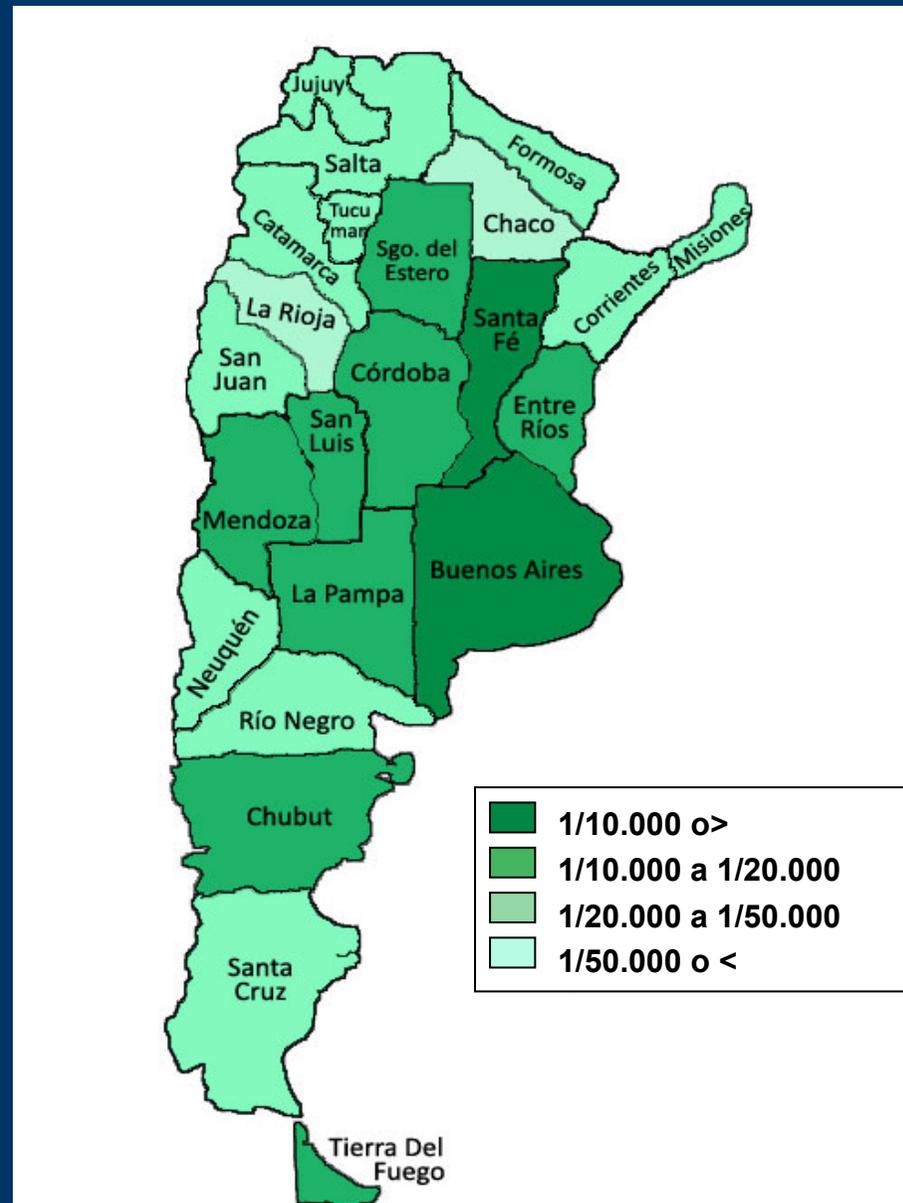
Grupo de Inmunología Pediátrica*

Arch Argent Pediatr 2007; 105(5):453-460

FIGURA 2. Número de pacientes diagnosticados por año en algunas patologías seleccionadas



INCIDENCIA DE IDP REGISTRADAS EN LA ARGENTINA



Clinical and Molecular Analysis of 49 Patients With X-linked Agammaglobulinemia From A Single Center in Argentina

Natalia Basile • Silvia Danielian • Matias Oleastro • Sergio Rosenzweig • Emma Prieto • Jorge Rossi • Adriana Roy • Marta Zelazko

J Clin Immunol. 2009 Jan;29(1):123-9.

Table III Influence of Different Variables on the Development of CLD Before and After Diagnosis of XLA

	LRTI	Pneumonia	Hospitalization for LRTI	Age at Dx (mean/median)	Low IgG at Dx ^a	Adequate treatment
CLD at Dx Pts 1–15	15	14	10	6.5/4.6 (range 0.9–17.5)	12	
Without CLD at Dx Pts 16–43 ^b	12	9	4	3.5/3.0 (range 0.4–15.7)	22	
<i>p</i>	0.0001	0.0002	0.0008	0.00001	0.64	
CLD post-Dx Pts 16–21	6	3	2			0
Without CLD post-Dx Pts 22–36 ^c	11	0	1			11
<i>p</i>	0.2	0.015	0.18			0.002

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS TRATAMIENTO PERSPECTIVA HISTÓRICA

- **Gamaglobulina intramuscular (1950)**
- **TMO histoiéntico familiar (1968)**
- **Gamaglobulina endovenosa (1980)**
- **TMO haplooiéntico (1982-1985)**
- **PEG-ADA (1987)**
- **Transplante no relacionado (1985-1990)**
- **Terapia géica (1990-1993) (1999- actualidad)**
- **Interferon γ (1990)**

IDP SIGLO XXI FUTURO

Diagnóstico de nuevas IDP

Avances en terapia génica para evitar efectos adversos

Nuevas estrategias para el tratamiento de IDP:

Tratamientos dirigidos a corregir los defectos a nivel del DNA, basado en el tipo de mutación en cada paciente.

Compuestos en investigación:

Oligonucleotidos antisentido para mutaciones de “splicing”

Compuestos capaces de corregir mutaciones sin sentido: PTC 124

Drogas modificadoras de glicosilación

MUCHAS GRACIAS

A LOS PACIENTES Y SUS FAMILIAS

A LOS COLEGAS Y PERSONAL DEL EQUIPO DE SALUD

A TODOS USTEDES POR SU PRESENCIA