

IMUNODEFICIÊNCIAS

BMI-102

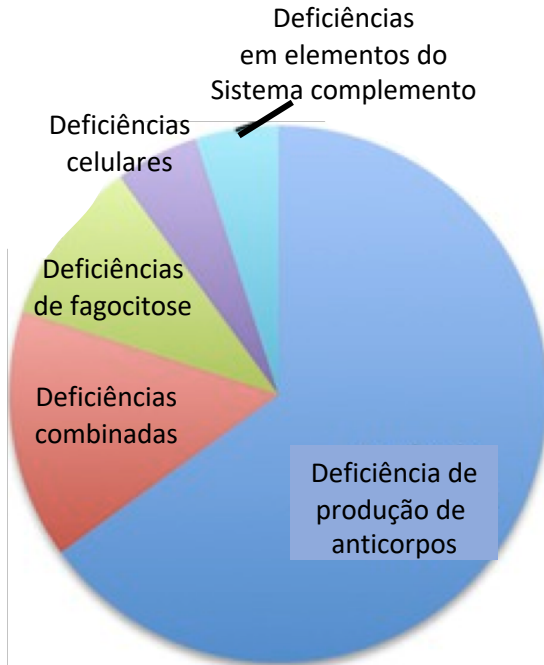
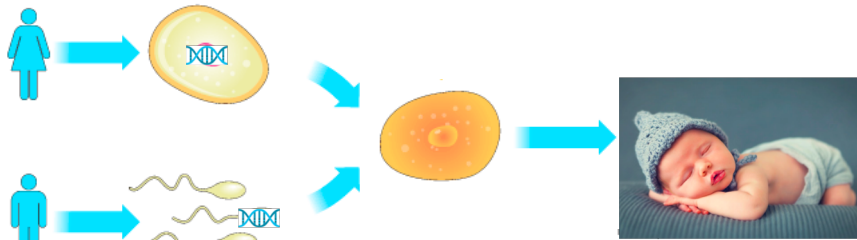
março 2019

alepique@icb.usp.br

Objetivos da aula

- Compreensão das diferenças entre imunodeficiências primárias e secundárias
- Compreensão dos conceitos de imunodeficiências primárias e secundárias
- Compreensão dos mecanismos de exemplos de imunodeficiências primárias
- Compreensão de causas e mecanismos de imunodeficiências secundárias

Imunodeficiências primárias



Imunodeficiências secundárias ou adquiridas



Desnutrição
Infecção por retrovirus
Metástases na medula óssea
Leucemia
Remoção do baço
Idade
iatrogênicas

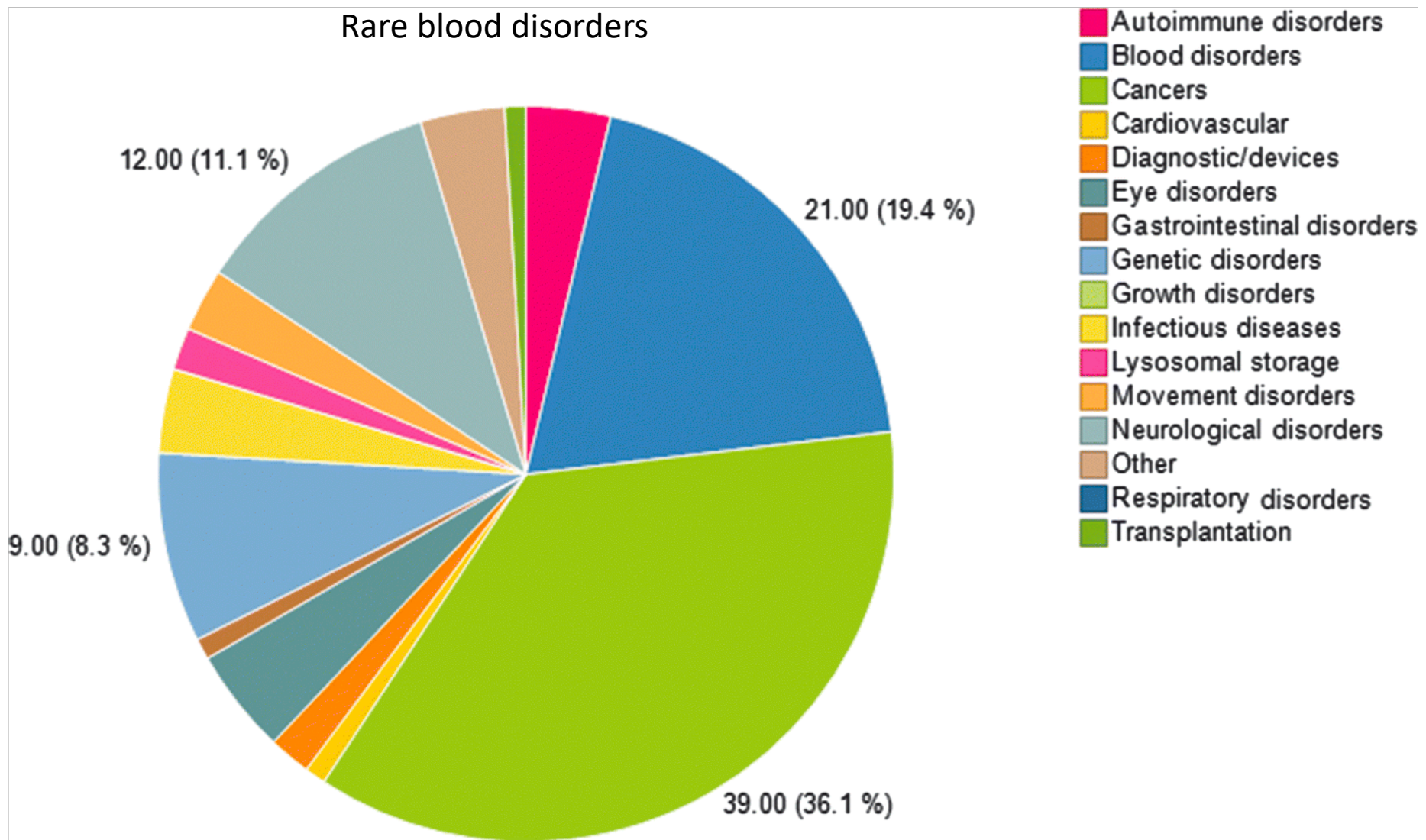
Imunodeficiências primárias

Alertas

- 2 pneumonias ou mais em intervalo de 1 ano;
- 4 ou mais otites em intervalo de 1 ano;
- Estomatites de repetição ou monolíase por mais de 2 meses;
- Abscessos de repetição na pele;
- Episódio de infecção sistêmica grave (meningite, septicemia);
- Asma grave, doença do colágeno ou **doença autoimune**;
- **Infecções** intestinais de **repetição**;
- Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobacteria;
- Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada a imunodeficiência;
- Histórico de imunodeficiência na família.

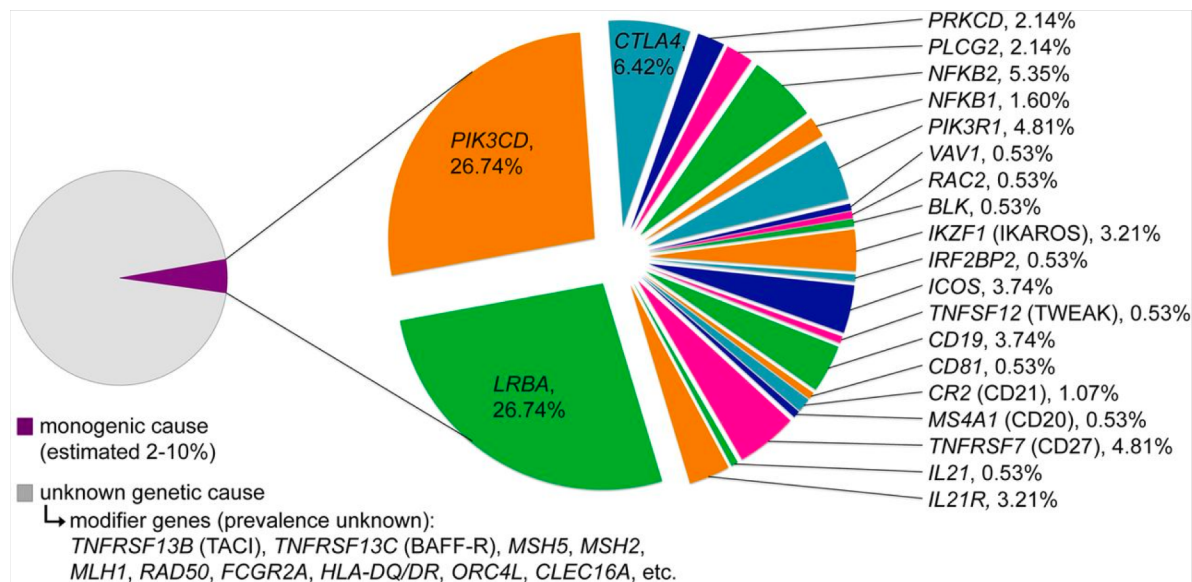
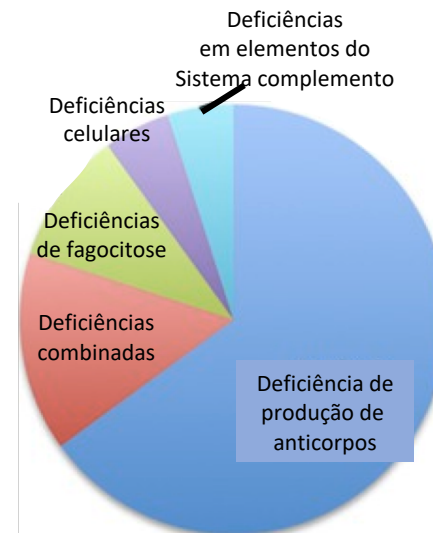
ABRI (Associação Brasileira de Imunodeficiência)

Imunodeficiências primárias são raras



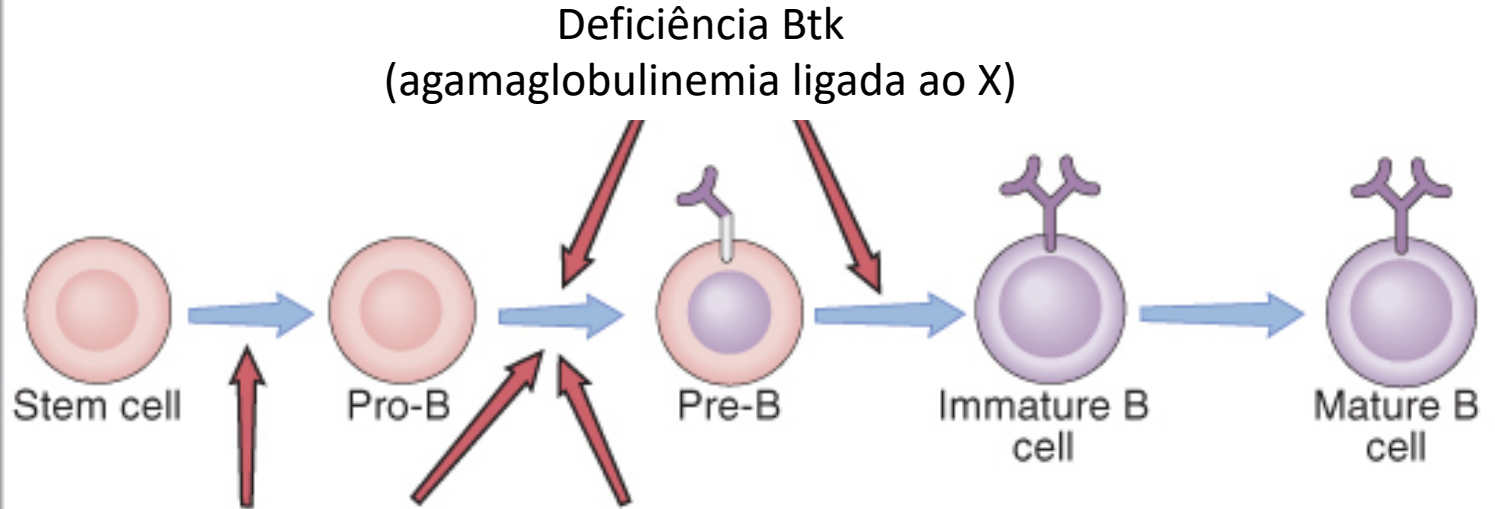
Imunodeficiências primárias são raras

Tipo	Incidência
Deficiência de IgA	1:700
Deficiência de IgM	1:600
Comum variável	1:75.000
Combinada severa	1:100.000
Agammaglobulinemia ligada ao X	1:200.000
Doença granulomatosa crônica	1:500.000

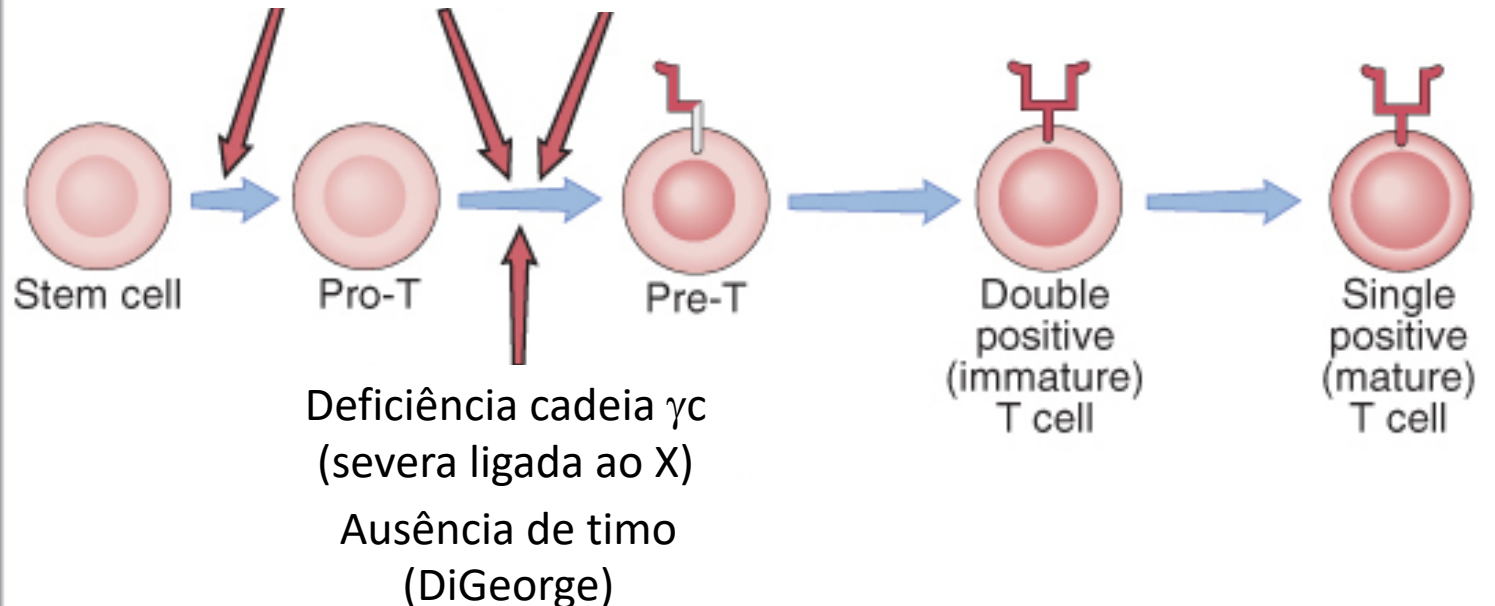


EXEMPLOS

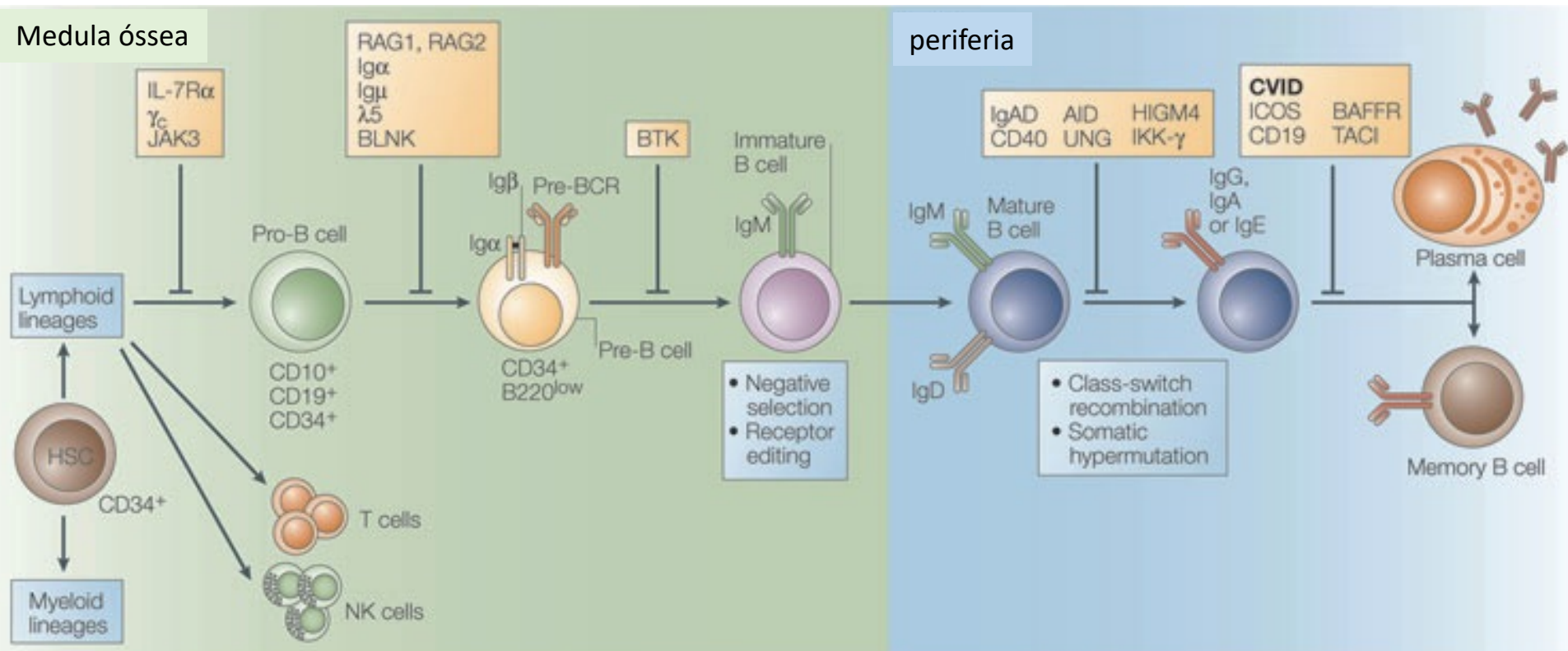
Desenvolvimento
de linfócitos B



Desenvolvimento
de linfócitos T



DEFICIÊNCIA NA PRODUÇÃO DE ANTICORPOS



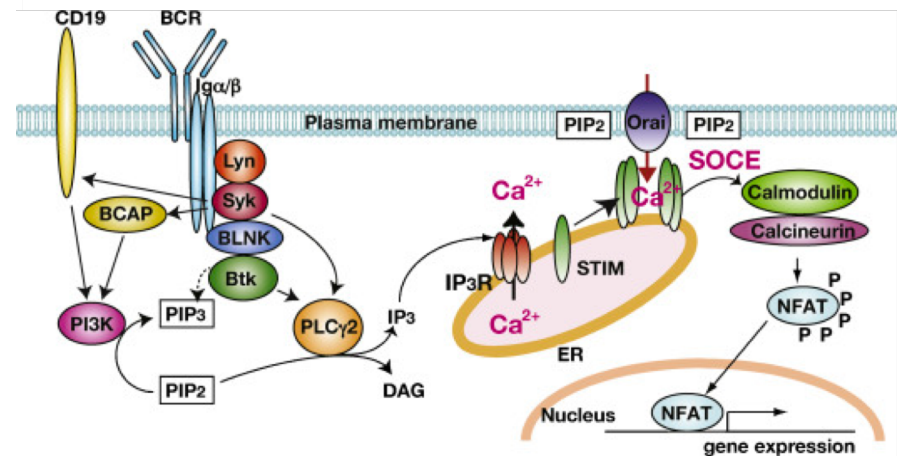
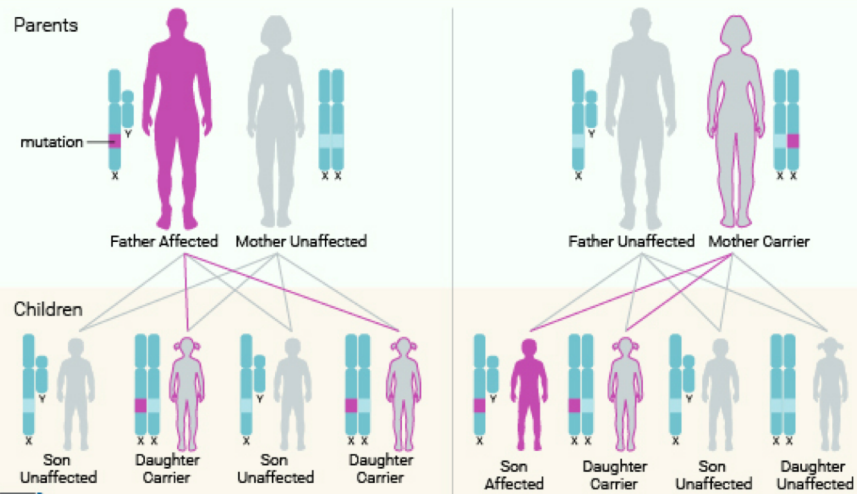
Deficiência em IgA

- Muitas vezes assintomática
- Infecção recorrente pulmonar, otitis
- Não se faz terapia de reposição – alguns pacientes tem anticorpos anti-IgA
- Podem haver casos de doenças inflamatórias crônicas ou doenças autoimunes
- Mais frequente das IDP

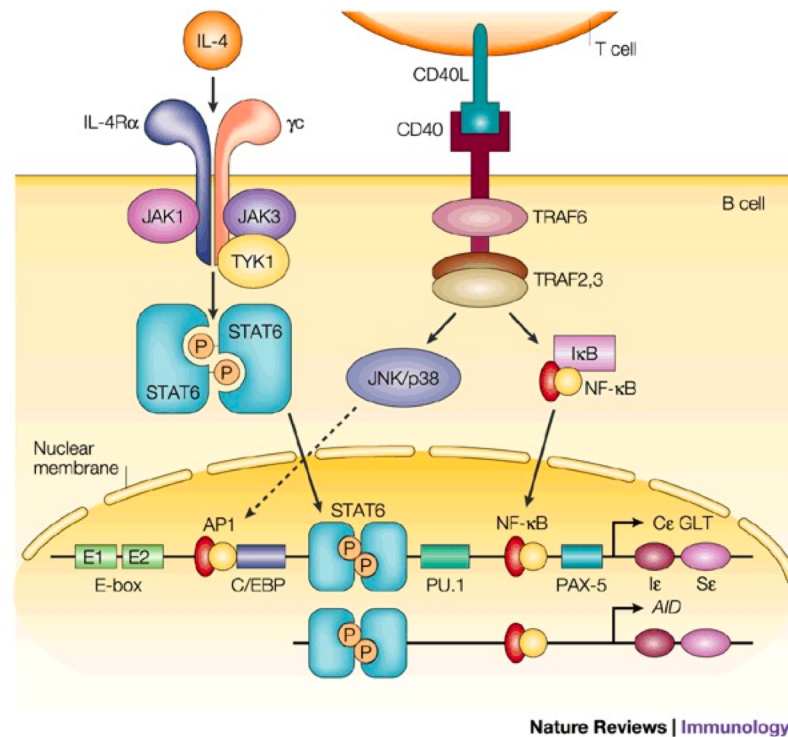


Agammaglobulinemia ligada ao X

X-Linked Recessive



Síndrome hiper-IgM



<https://www.youtube.com/watch?v=gyTHXjVUPWw>

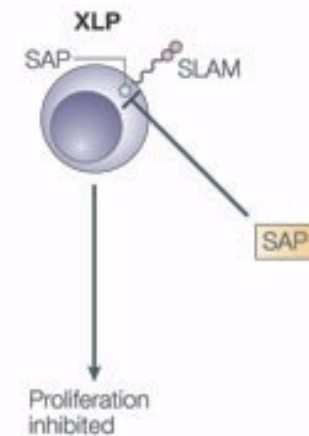
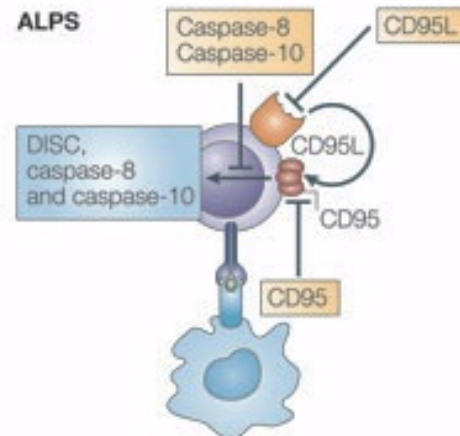
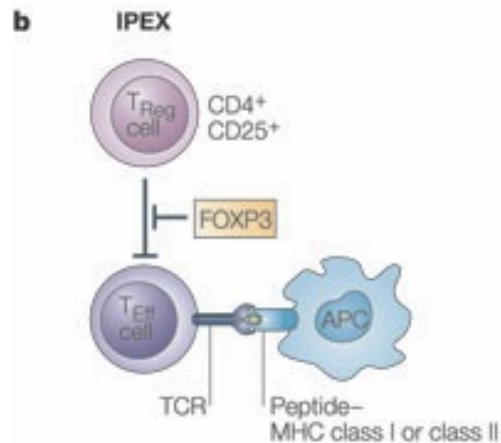
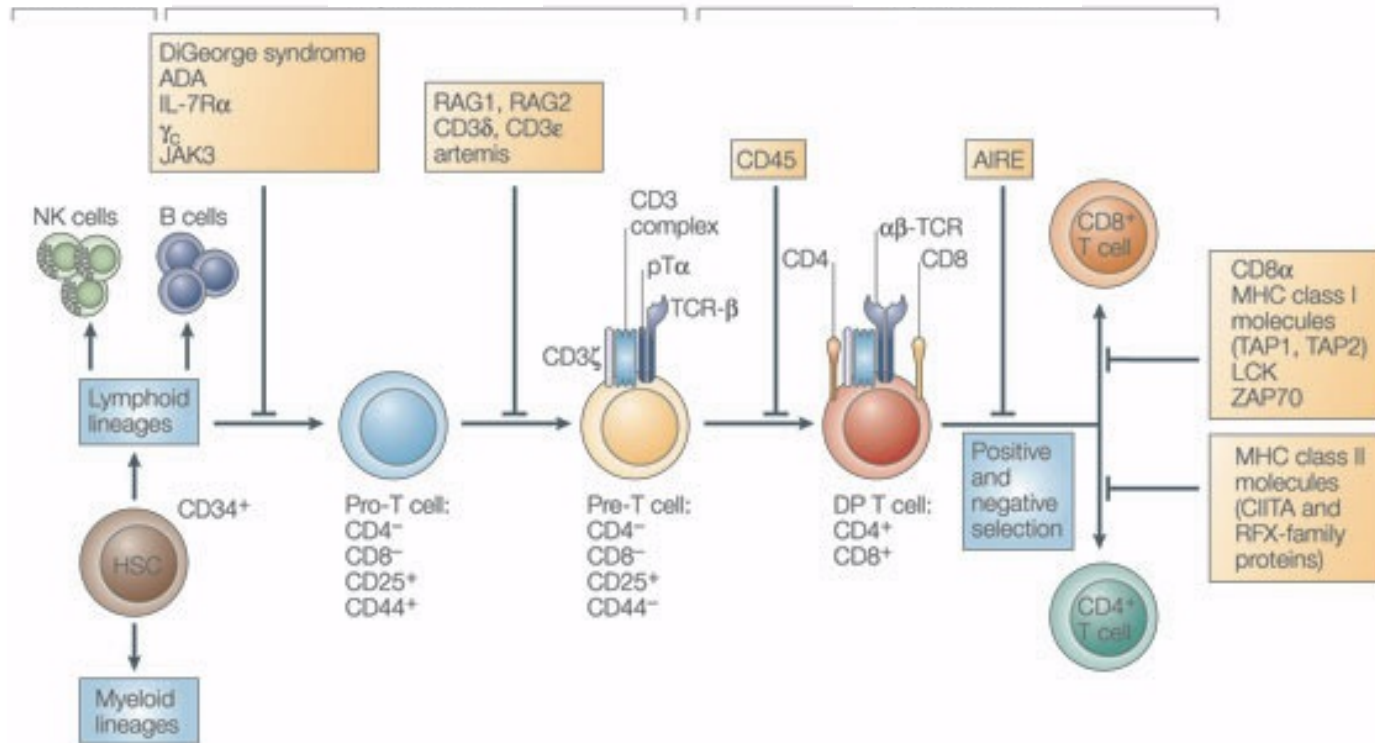
<https://www.youtube.com/watch?v=qGsyBwDVnTU>

Deficiência celular

Medula óssea

Córtex tímico

Medula tímica



SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA SEVERA

GRUPO DE DOENÇAS RARAS, ÀS VEZES, FATAIS CARACTERIZADAS POR POUCA OU NENHUMA RESPOSTA IMUNE



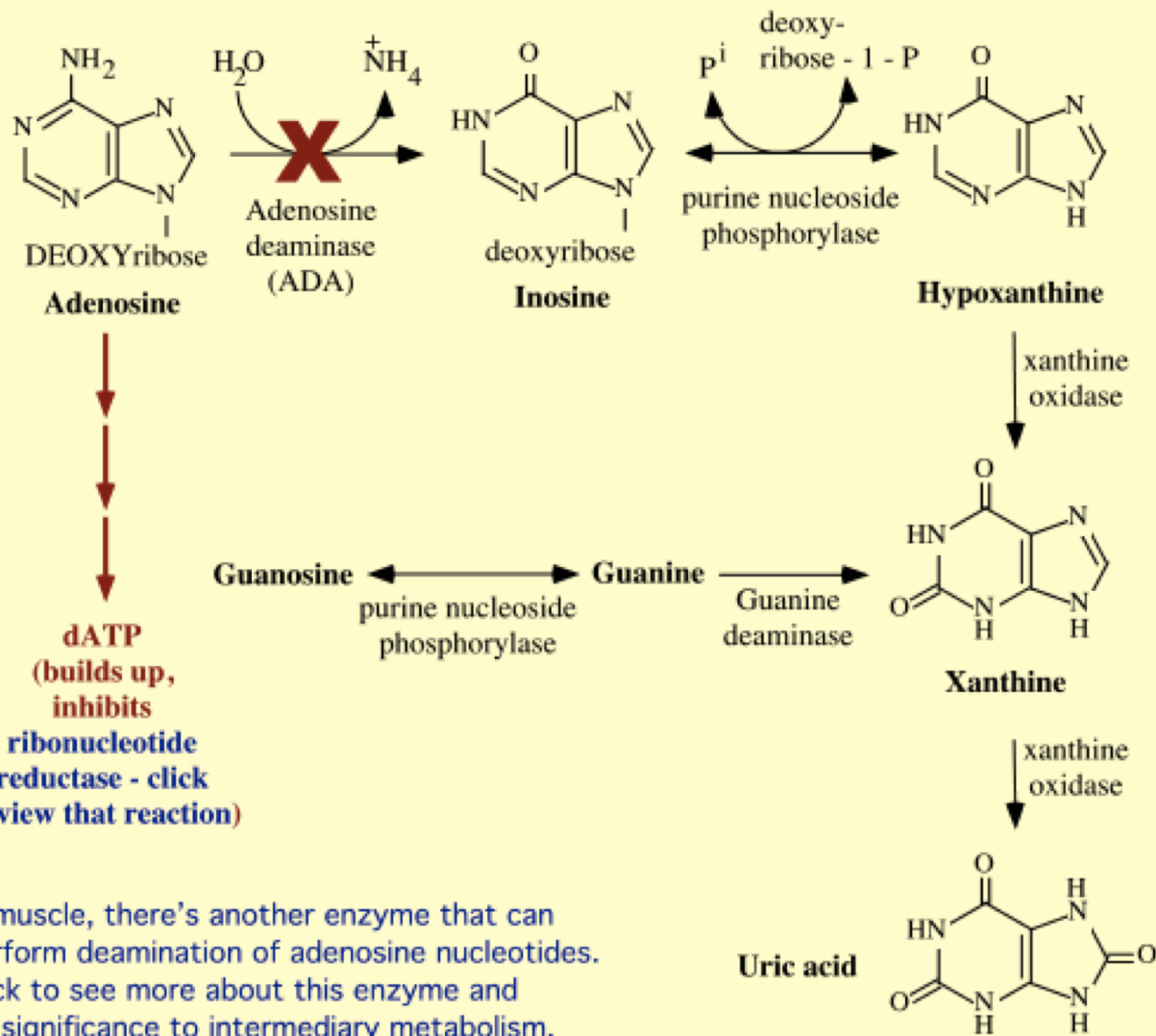
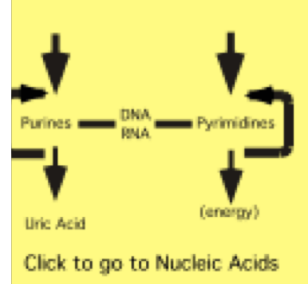
Table 1 | Etiologia de imunodeficiência severa combinada

Type of SCID	Chromosomal location
<i>T-B⁺NK⁺</i>	
Interleukin-7 receptor α -chain deficiency	5p13
CD3 δ -chain deficiency	11q23
CD3 ϵ -chain deficiency	11q23
<i>T-B⁺NK⁻</i>	
X-linked recessive SCID (γ_c deficiency)	Xq13.1 ←
CD45 deficiency	1q31–1q32
JAK3 deficiency	19p13.1
<i>T-B⁻NK⁺</i>	
Artemis gene-product deficiency	10p13
RAG1 and RAG2 deficiency	11p13
<i>T-B⁻NK⁻</i>	
Adenosine-deaminase deficiency	20q13.11 ←

γ_c , common cytokine-receptor γ -chain; JAK3, Janus kinase 3; NK, natural killer; RAG, recombination-activating gene; SCID, severe combined immunodeficiency

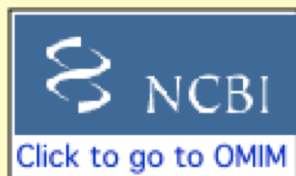
Adenosine Deaminase Deficiency

Deficiency of adenosine deaminase, the first enzyme in the breakdown of adenosine nucleotides, causes Severe Combined Immunodeficiency Syndrome, or SCIDS, probably by blocking Ribonucleotide Reductase via excess dATP buildup.



Severe Combined Immunodeficiency Syndrome, a profound lack of both cell-mediated and humoral immunity, is due to nonproliferation of both B lymphocytes and T lymphocytes.

It is thought that dATP build up especially in lymphocytes, and that consequently ribonucleotide reductase is inhibited, blocking any proliferation in those cell types.

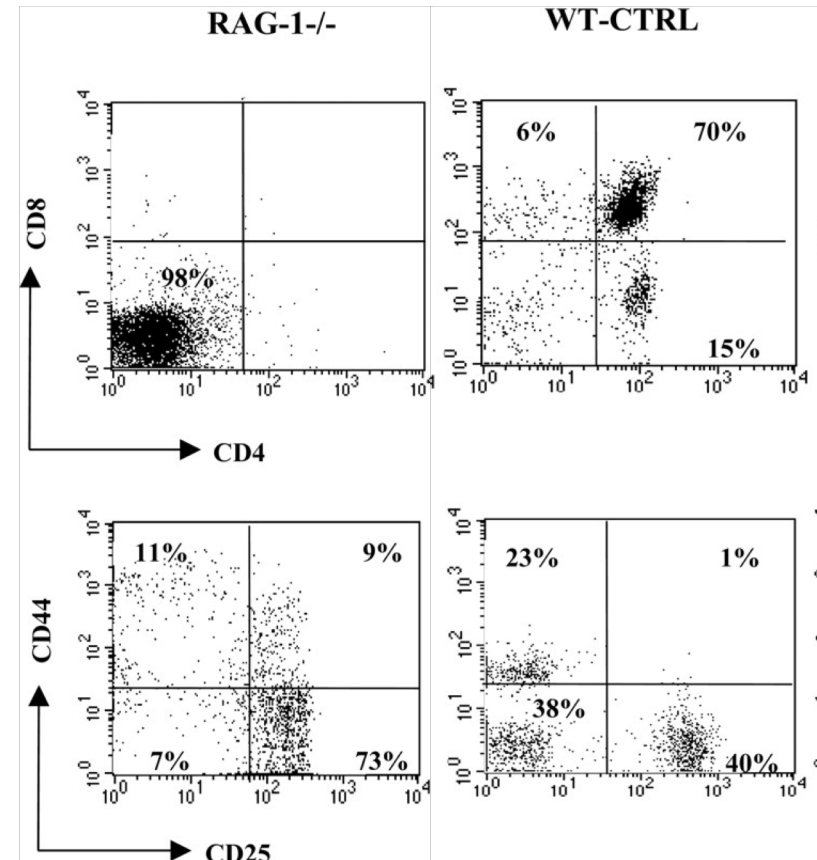


In muscle, there's another enzyme that can perform deamination of adenosine nucleotides. [Click to see more about this enzyme and its significance to intermediary metabolism.](#)

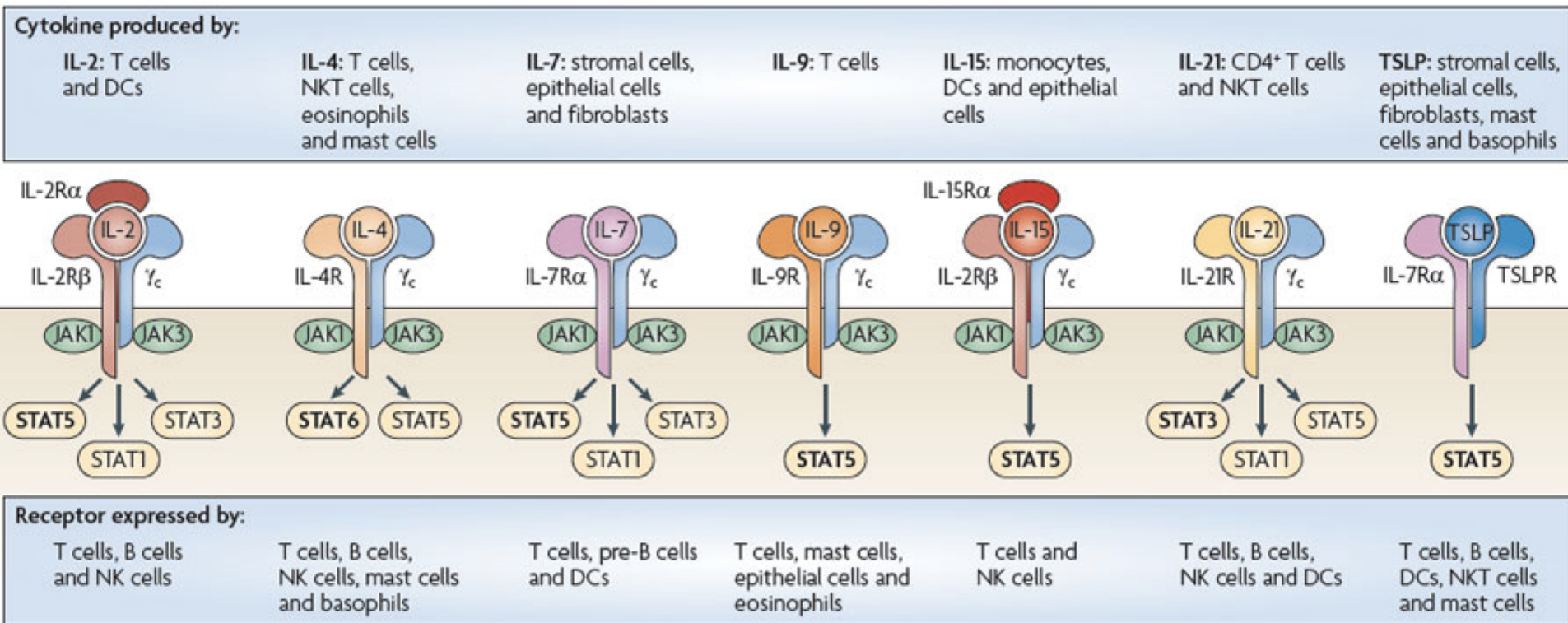
DEFICIÊNCIA NA MAQUINARIA DE REARRANJO DO LOCUS TCR/BCR (mutações missense em RAG1 e RAG2)



SÍNDROME DE OMENN
PEQUENA VARIABILIDADE DE RECEPTORES TCR



DEFICIÊNCIA NA EXPRESSÃO DA CADEIA GAMA DE RECEPTORES DE CITOCINAS γ_c



PRONAS – MS – teste do pezinho

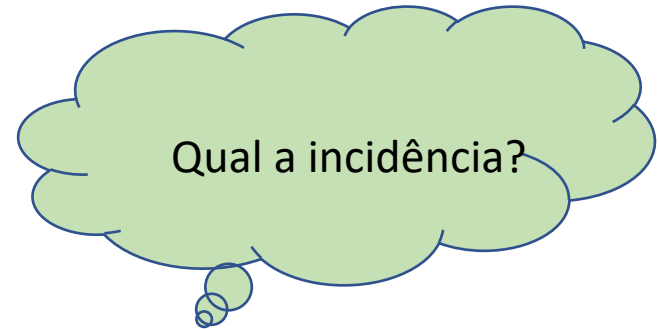
Tabela 1 - Classificação das imunodeficiências combinadas graves (SCID) de acordo com o defeito gênico identificado*

Síndromes	Células T	Células B	Células NK	Herança
Disgenesia reticular	-	-	-	AR
Deficiência de ADA	-	-	-	AR
Deficiência de RAG1, 2	-	-	+	AR
Deficiência de genes da recombinação TCR + RCR	-	-	+	AR
Deficiência de $\text{C}\gamma\text{C}$	-	+	-	LX
Deficiência de JAK3	-	+	-	AR
Deficiência de $\text{IL7R}\alpha$	-	+	+	AR
Deficiência de Purino Nucleosídeo Fosforilase	-	+	-	AR
Deficiência CD3 /CD3	+	+	+	AR
Deficiência de CD45	-	+	+	AR
Síndrome de Omenn	+	-	+	AR
Deficiência de ZAP-70 kinase	CD4+	+	+	AR
Linfopenia de CD4+	CD8+	+	+	AR
Deficiência de MHC II	CD8+	+	+	AR
Deficiência de p56lck	CD8+	+	+	AR
Células T não hospedeiras (MFE ou transfusão GvHD)	+	+/-	+/-	
Hiper IgM ligada ao X/ deficiência de CD40L	+	+	+	LX
Deficiência de CD40	+	+	+	AR

ADA = adenosina deaminase, BCR = receptores das células B, $\text{C}\gamma\text{C}$ = cadeia γ comum do receptor de interleucina 2, GvDH = doença enxerto *versus* hospedeiro, $\text{IL7R}\alpha$ = cadeia α do receptor de interleucina 7. JAK3 = Janus quinase 3, FME = pega materno linfoide, MHC = complexo principal de histocompatibilidade, NK = *natural killer*, RAG = recombinação de genes ativados, TCR = receptor de células T.

* Fonte: Chapel et al., 2003; Notarangelo et al., 2004; Notarangelo et al., 2006; Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group, 1997; Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies, 1999.

Imunodeficiências secundárias ou adquiridas



Desnutrição

Iatrogênica

quimio/radioterapia

imunossupressores para controle

de rejeição de transplantes

Infecções por retrovírus

Metástases na medula óssea

Leucemia

Remoção do baço

Idade avançada

Desnutrição

Leptina (produzida por células adiposas) – níveis séricos proporcionais à massa de gordura corporal

Leptina tem atividade pró-inflamatória, estimula fagocitose, e expressão de IL-6 e $\text{TNF}\alpha$, ativação de Th1

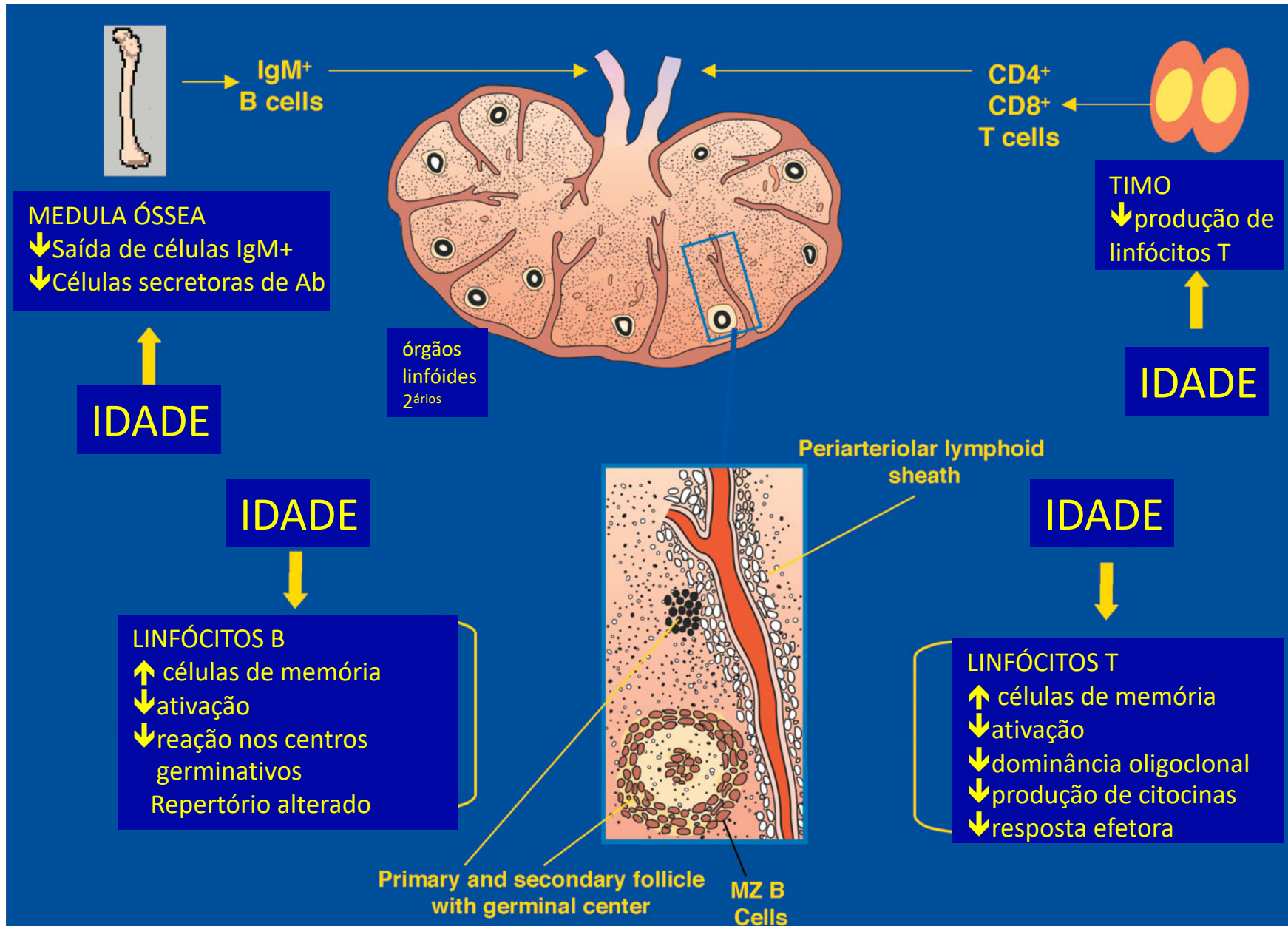
Altos níveis de leptina – doenças autoimunes

Níveis muito baixos de leptina (inanição) – redução da resposta inflamatória, atividade de macrófagos, alteração de perfil Th1 para Th2;

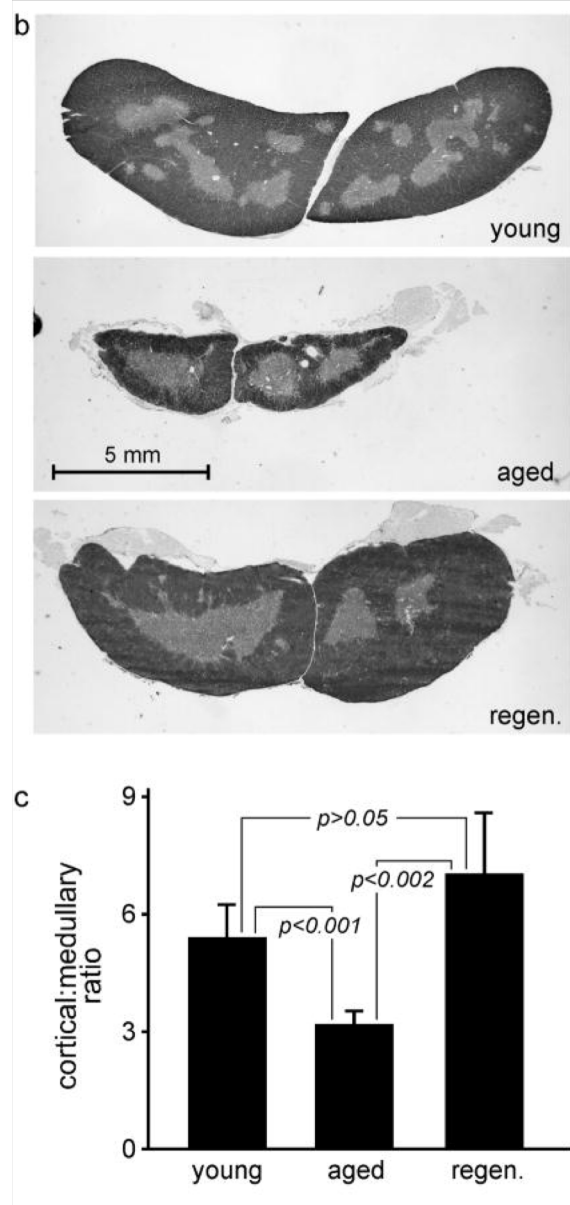
Inanição pode levar à queda de produção de proteínas do sistema complemento;

Falta de aminoácidos pode comprometer etapas de desenvolvimento e ativação de linfócitos que envolvem proliferação.

Idade

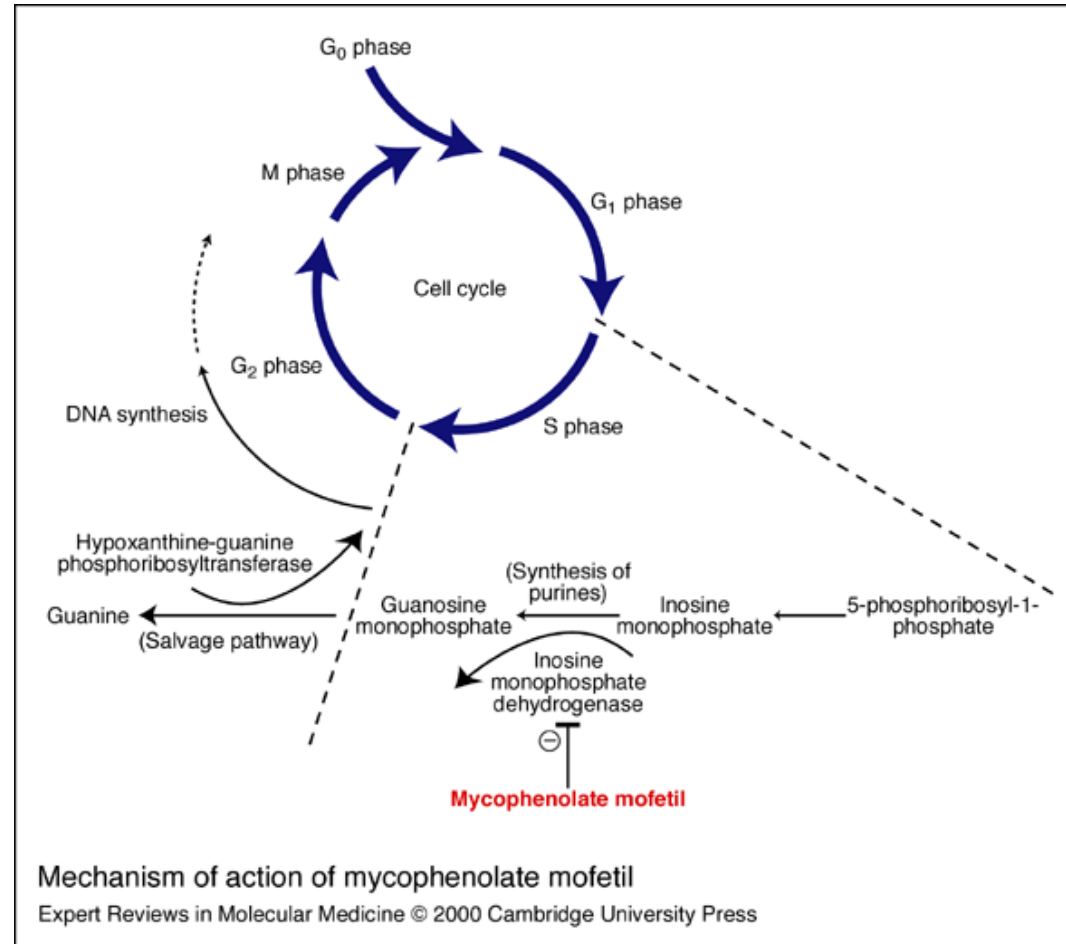
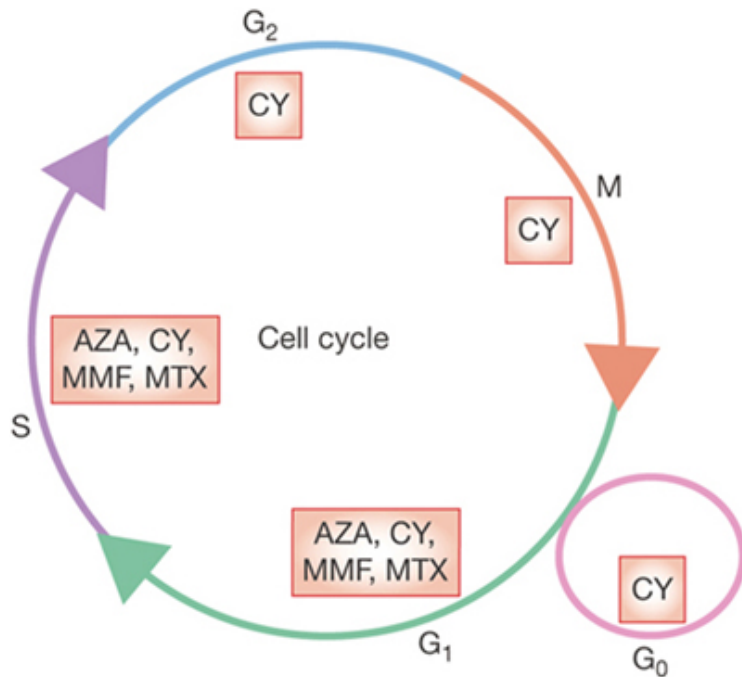


Idade



Petrie e colaboradores

latrogênica

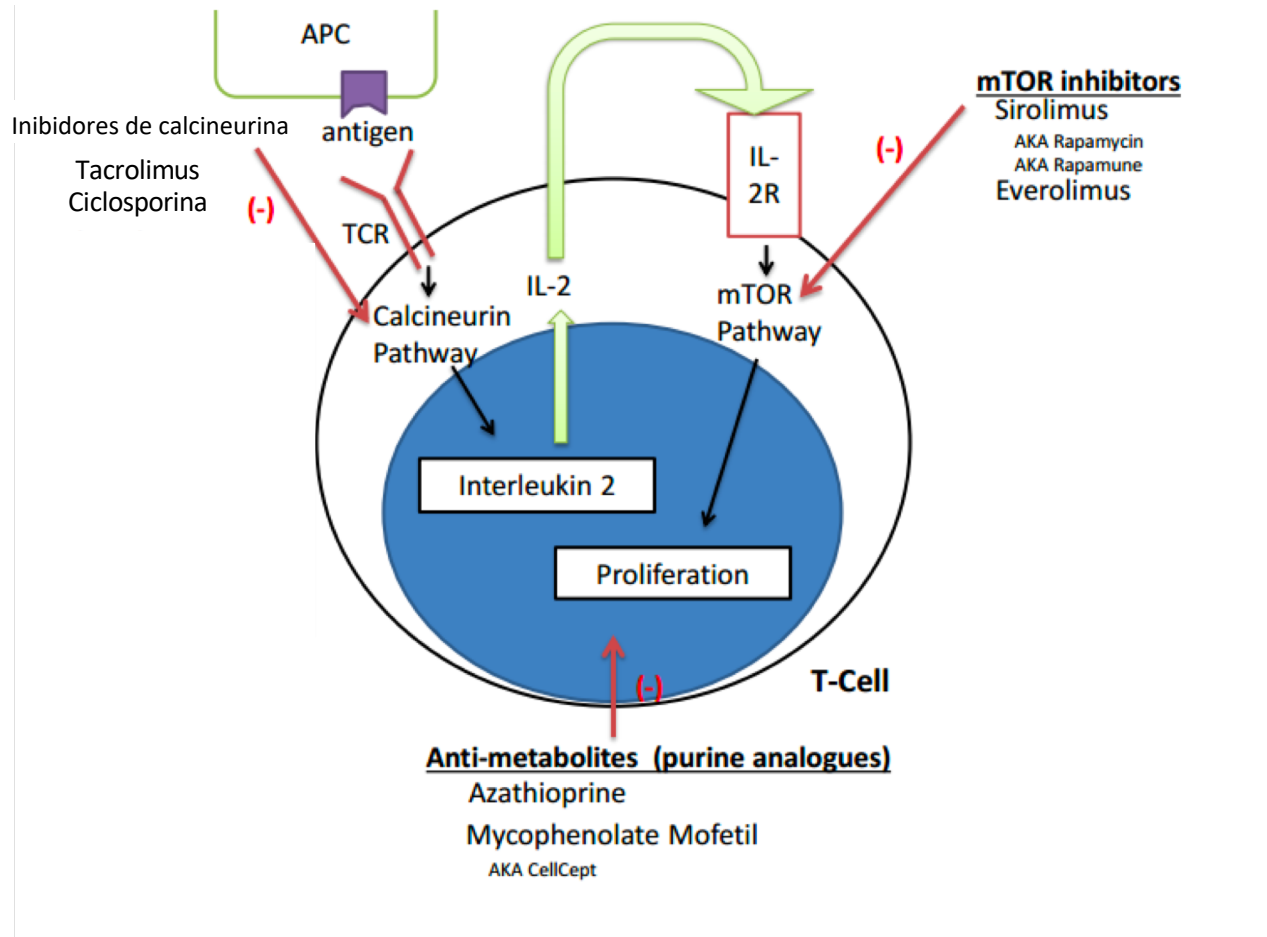


Cy – ciclofosfamida -alquilante

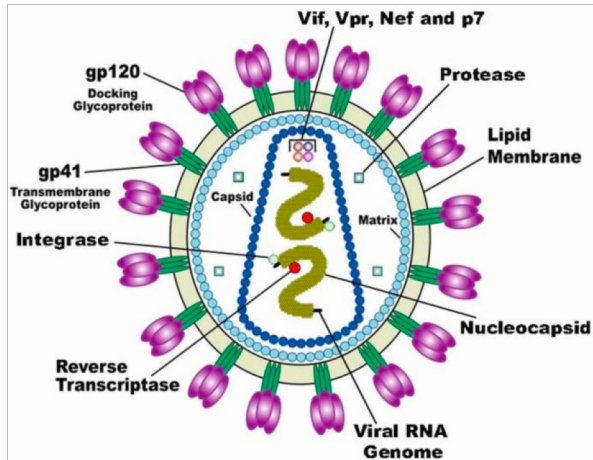
Aza – azatioprina – análogo de purina, inibição da síntese de DNA

MMF – micofenolato mofetil

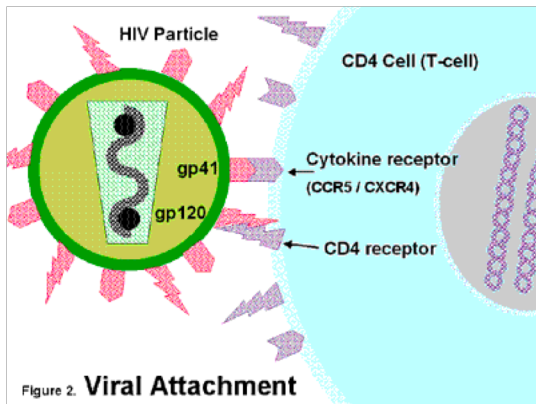
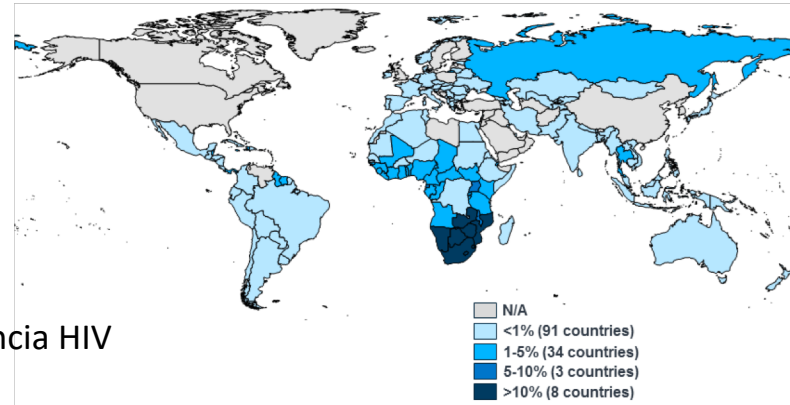
Iatrogênica



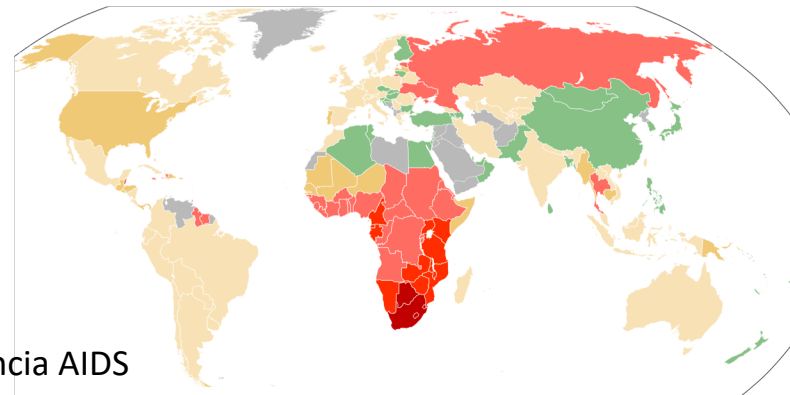
HIV e AIDS



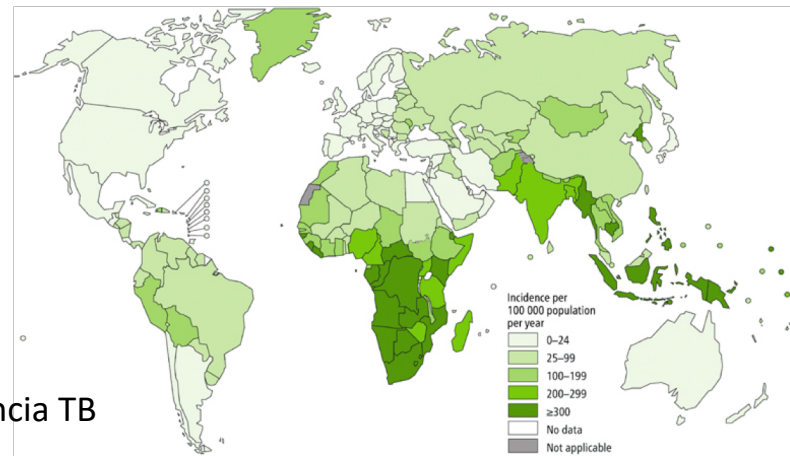
Incidência HIV



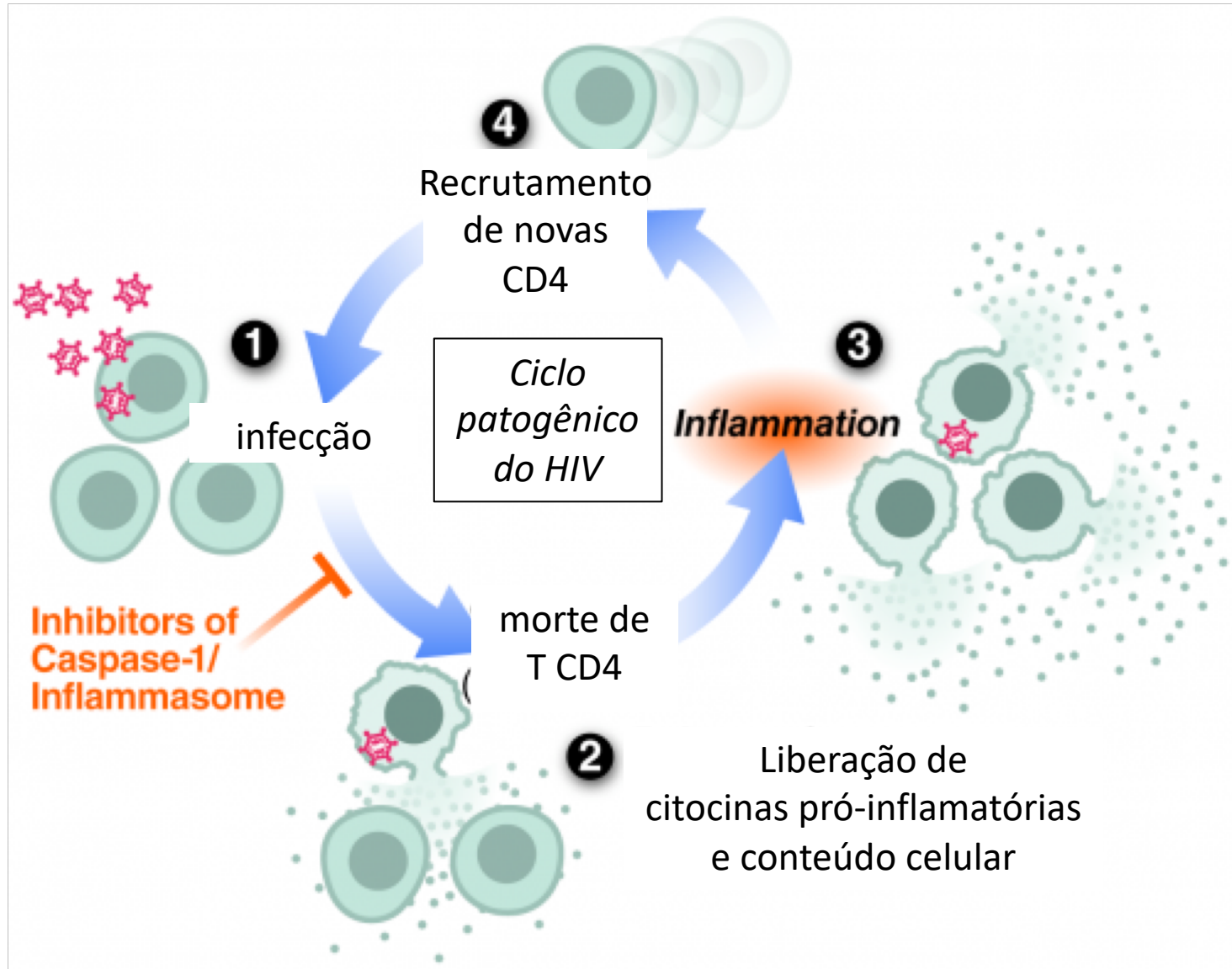
Incidência AIDS



Incidência TB



HIV - AIDS



Imunodeficiência e ao mesmo tempo inflamação sistêmica