

Curso de Farmácia
Disciplina 0420136 – Integrado MIP (Noturno)

Imunodeficiências

Primárias

Prof. Dr. Anderson de Sá Nunes

Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Tópicos Essenciais da Aula

- 1. Compreender o que são as imunodeficiências e sua classificação***
- 2. Conhecer as imunodeficiências primárias (congenitas) mais comuns e seus quadros clínicos indicativos***
- 3. Conhecer as causas mais comuns de imunodeficiências secundárias (adquiridas)***

Imunodeficiências - Definições

Imunodeficiências: defeitos genéticos ou adquiridos em um ou mais componentes do sistema imunológico

IMUNODEFICIÊNCIAS CONGÊNITAS (PRIMÁRIAS)

IMUNODEFICIÊNCIAS ADQUIRIDAS (SECUNDÁRIAS)

Classificação OMS, Clin. Exp. Immunol., 1995.

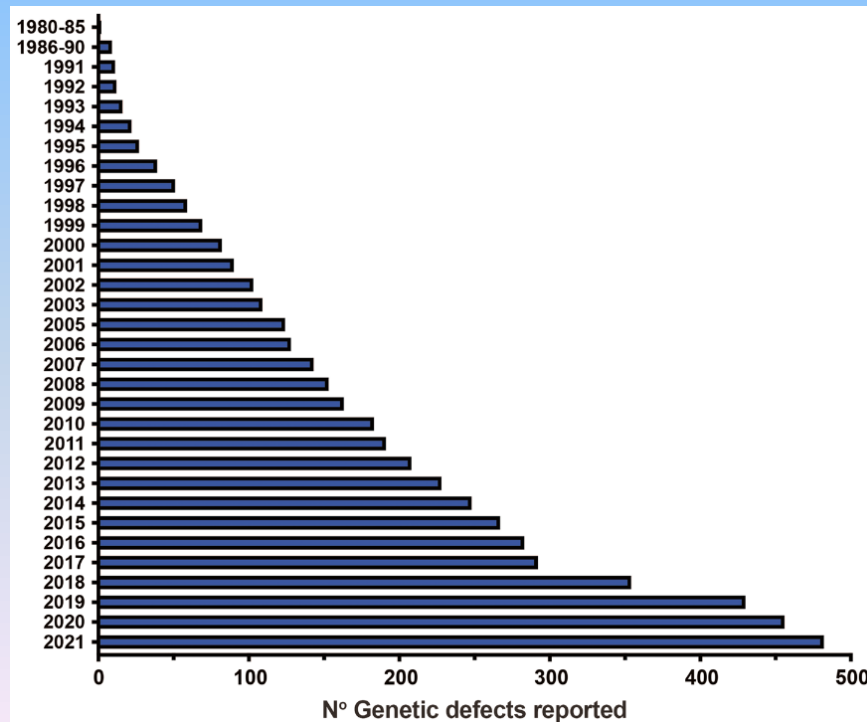
Consequências:

- ***Aumento da susceptibilidade a infecções***
- ***Maior incidência de certos tipos de câncer (vírus oncogênicos)***
- ***Clinicamente e patologicamente heterogêneas***
- ***Em alguns casos estão associadas a um aumento na incidência de autoimunidades***



Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

Stuart G. Tangye^{1,2} · Waleed Al-Herz³ · Aziz Bousfiha⁴ · Charlotte Cunningham-Rundles⁵ · Jose Luis Franco⁶ · Steven M. Holland⁷ · Christoph Klein⁸ · Tomohiro Morio⁹ · Eric Oksenhendler¹⁰ · Capucine Picard^{11,12} · Anne Puel^{13,14} · Jennifer Puck¹⁵ · Mikko R. J. Seppänen¹⁶ · Raz Somech¹⁷ · Helen C. Su⁷ · Kathleen E. Sullivan¹⁸ · Troy R. Torgerson¹⁹ · Isabelle Meyts²⁰



Erros Inatos da Imunidade

- 1) Immunodeficiências combinadas (que afetam a imunidade celular e humoral)***
- 2) Immunodeficiências combinadas com características ou síndromes associadas***
- 3) Deficiências predominantemente de anticorpos***
- 4) Doenças de desregulação imune***
- 5) Defeitos congênitos de função ou número de fagócitos ou ambos***
- 6) Defeitos na imunidade inata e intrínseca***
- 7) Doenças autoinflamatórias***
- 8) Deficiências do complemento***
- 9) Falência da medula óssea***
- 10) Fenocópias de imunodeficiências primárias (mutações somáticas, não da linhagem germinativa)***

Base de Dados sobre Imunodeficiências

21st Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies

MARSEILLE, FRANCE 16 - 19 OCTOBER 2024

Human Inborn Errors of Immunity: An
Expanding Universe

ESID 2024 once again brought together the

View More

Welcome message from the ESID President

Welcome to the European Society for Immunodeficiencies (ESID) website!

It is my pleasure to welcome all visitors passionate about the dynamic field of primary immunodeficiency (PID). Our association strives to improve knowledge in the field of PID by encouraging research, developing education, and fostering cooperation among those involved in the diagnosis, treatment, and management of immune system disorders. This website will serve you as a hub for information, resources, and community.

Warm regards,

Fabio Candotti, M.D.
ESID President

Base de Dados sobre Imunodeficiências



Resource of **Asian** Primary Immunodeficiency Diseases

- [RAPID original](#)

Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases

- [RAPID lite](#)

DNA sequencing protocols for screening primary immunodeficiencies

Base de Dados sobre Imunodeficiências

Join our society

Members

Donate

Log In

PID Registry

Help ▾



About

Meetings

News

Resources ▾

Membership ▾



Welcome to LASID!

Latin American Society for Immunodeficiencies. Uniting Latin America in the pursuit of excellence in immunodeficiency research and care.

Learn more about our mission [here](https://lasid.org/).

Base de Dados sobre Imunodeficiências



BRAGID ▾ EVENTOS PÚBLICO ▾ MEMBROS ▾ LINKS ÚTEIS CONTATO

Bem vindo ao site do BRAGID

Grupo Brasileiro de Imunodeficiências

CADASTRO PARA MÉDICOS

Quais os
10 sinais
de alerta para os erros
inatos da imunidade?

01 História familiar
de erro inato da imunidade
ou consanguinidade;

02 Infecções com frequência aumentada para a faixa
etária e/ou de curso prolongado ou não esperado e/
ou por microrganismos não usuais ou oportunistas;

03 Diarreia crônica de
início precoce;

04 Quadros
alérgicos graves;

05 Eventos adversos
não usuais a vacinas
atenuadas (BCG,
febre amarela,
rotavírus, tetra viral);

06 Características
sindrômicas;

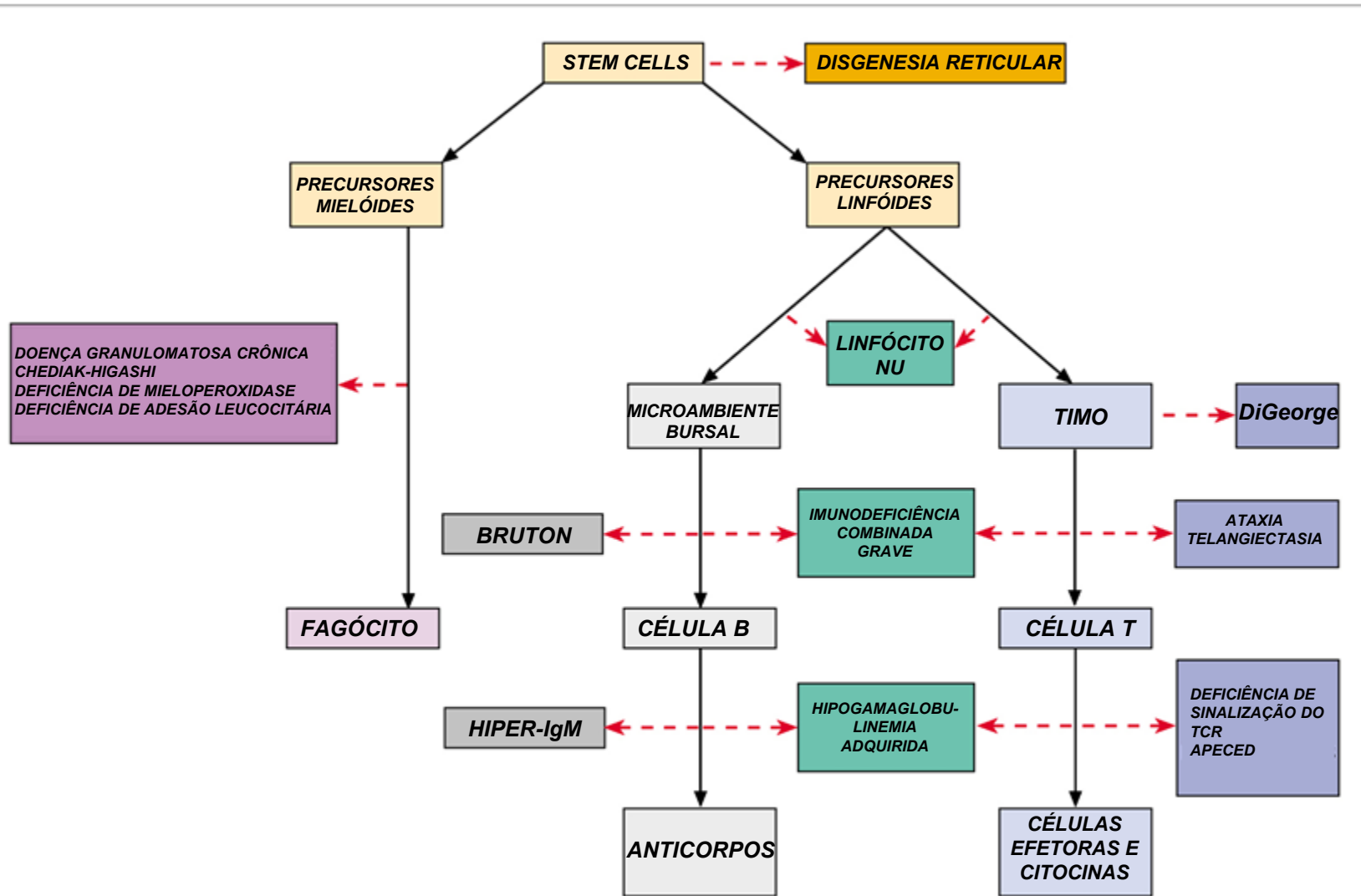
07 Déficit do
crescimento;

08 Febre recorrente
ou persistente, sem
identificação de
agente infeccioso
ou malignidade;

09 Manifestações
precoces e/ou
combinadas de
autoimunidade, em
especial citopenias
ou endocrinopatias;

10 Malignidades
precoces, incomuns
e/ou recorrentes.

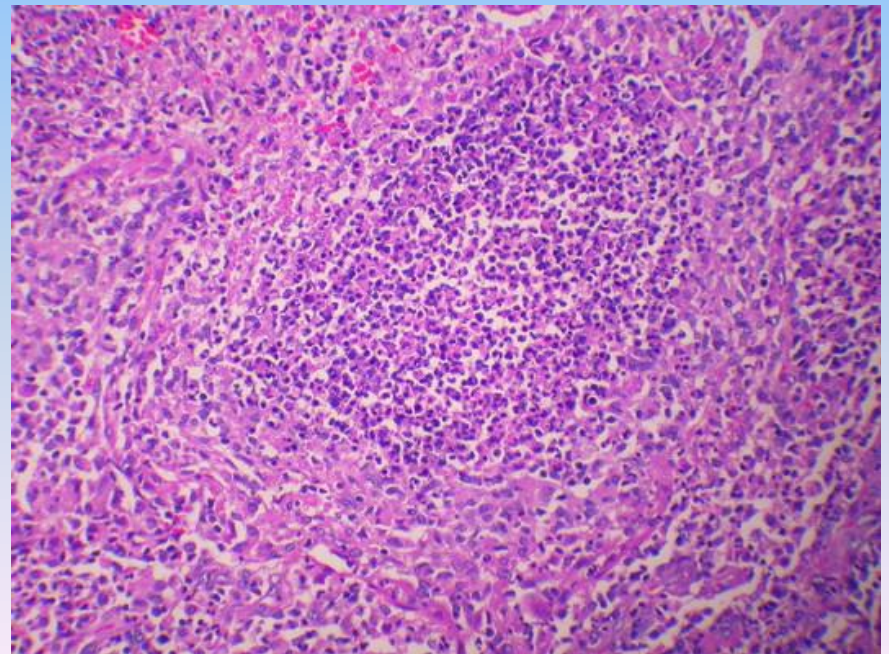
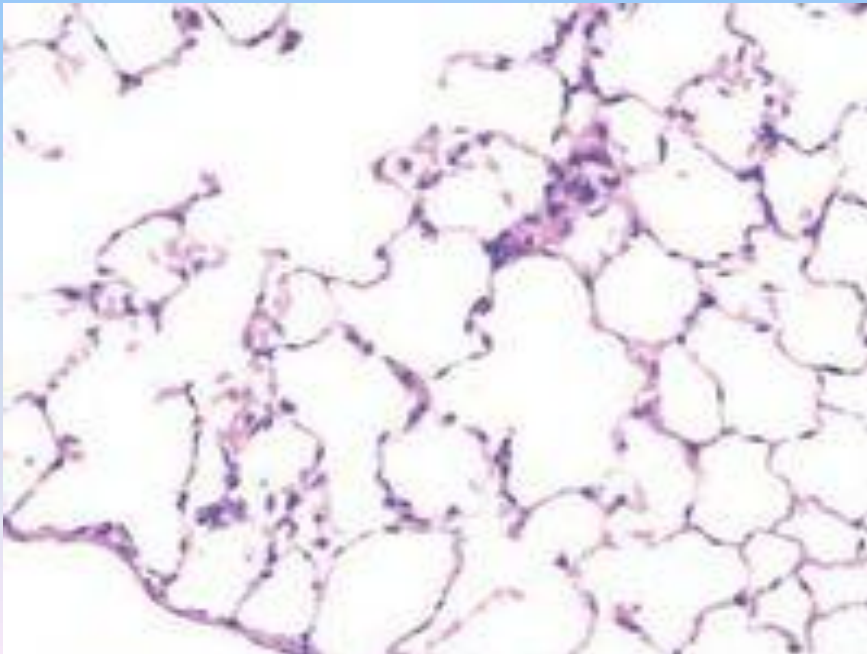
Como as Imunodeficiências Afetam o Sistema Imune



Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Doença Granulomatosa Crônica

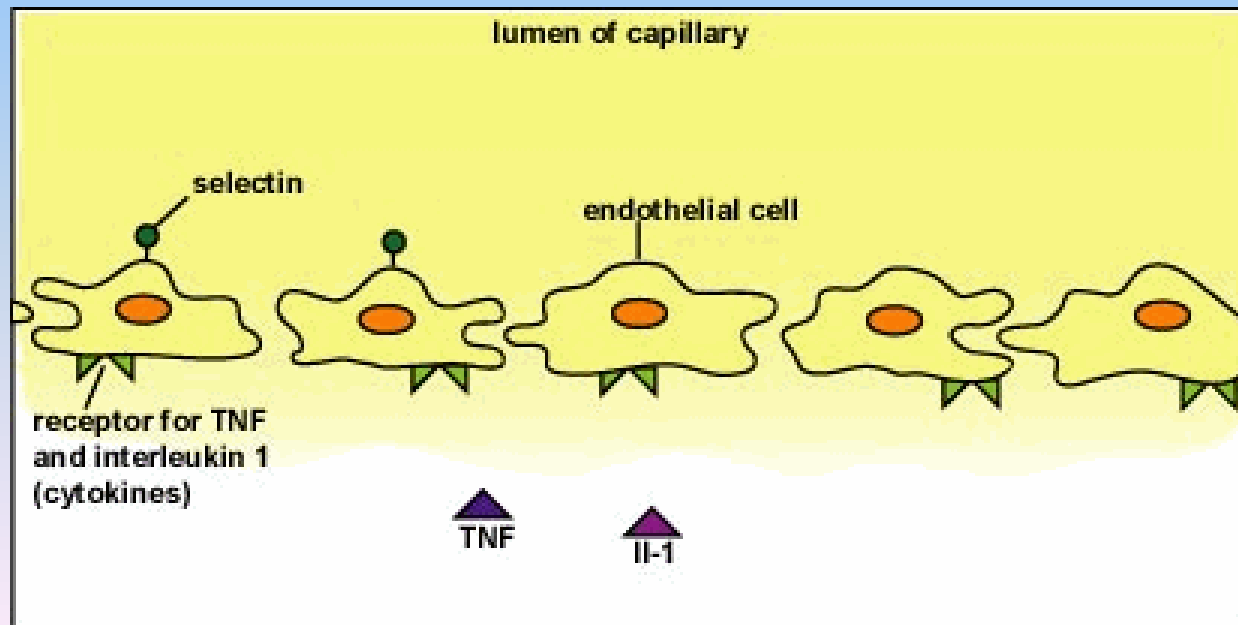
- *Afeta 1 a cada 200.000 indivíduos (prevalência mundial)*
- *Mutação nos genes da NADPH oxidase de fagócitos (phox)*
- *2/3 ligada ao X (phox-91) – 1/3 autossômica recessiva (vários genes)*
- *Tratamentos: antibióticos, antifúngicos, imunoterapia (IFN- γ), transplante de medula óssea, terapia gênica (?)*



Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Deficiência de Adesão Leucocitária

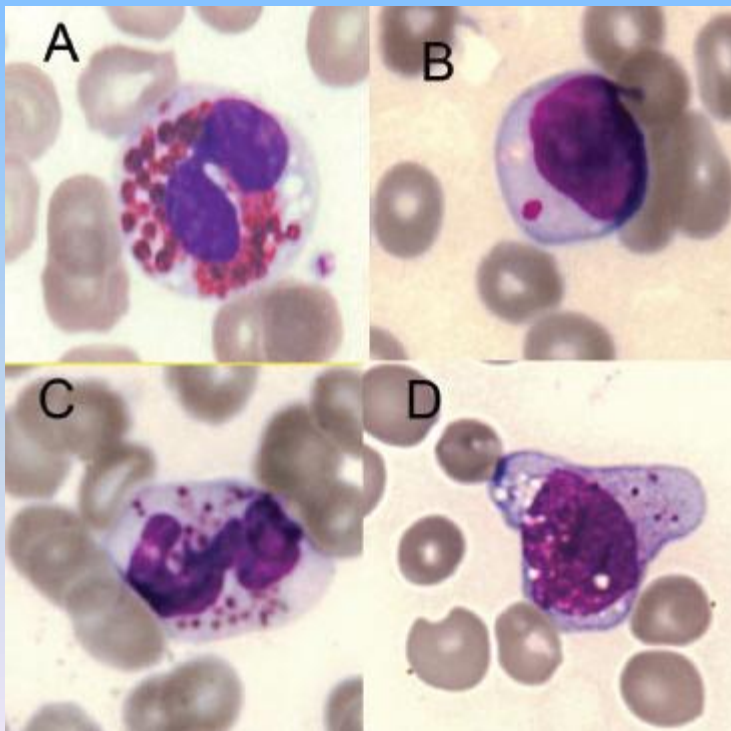
- LAD “clássica” ou tipo 1 (LAD-1): defeito no gene CD18 ($\beta 2$ integrinas) que codifica LFA-1, Mac-1 e ep150,95
- LAD tipo 2 (LAD-2): defeito no gene transportador de fucose – ausência de sialil Lewis X, um ligante de E-selectinas e P-selectinas do endotélio
- LAD tipo 3 (LAD-3): defeito na sinalização de ativação da integrina para o estado de alta afinidade (aumento de sangramento por disfunção de integrinas das plaquetas)
- Tratamentos: antibióticos, transfusão de leucócitos, transplante de medula óssea, terapia gênica (?)



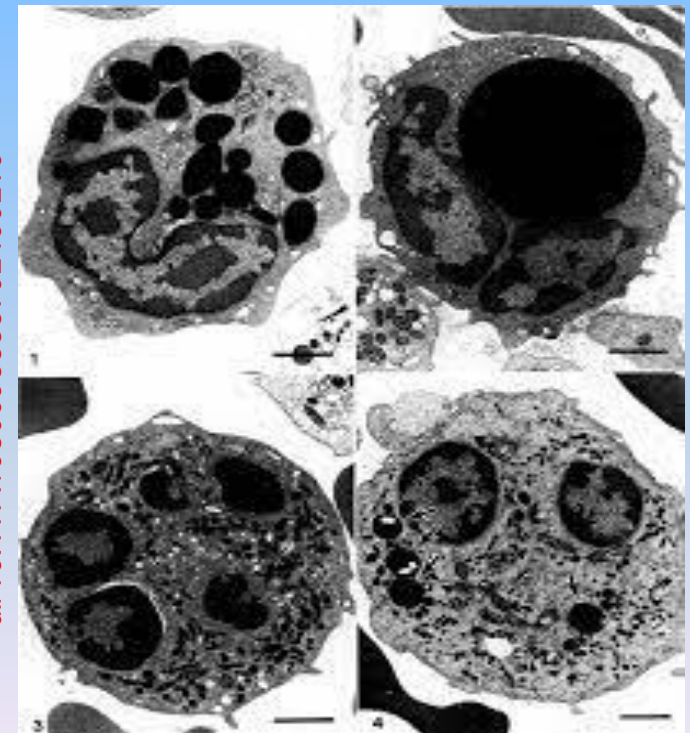
Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Síndrome de Chediak-Higashi

- Mutação na proteína LYST que regula o tr fego de lisossomos
- Afeta neutrófilos, macrófagos, plaquetas células NK e CTL
- Tratamentos: antibióticos e antivirais (sintomático), transplante de medula  ssea, terapia g nica (?)



<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/LKvXzxpWWdTQHZrj5BPvPS/?lang=en#>

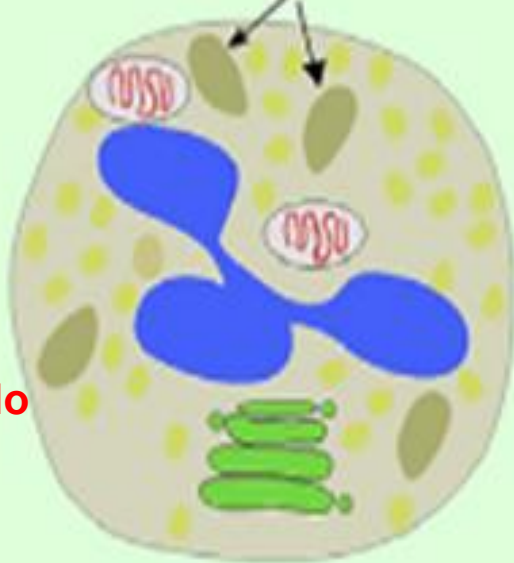


<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/030098588702400210>

Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Síndrome de Chediak-Higashi

Grânulos azurófilos gigantes

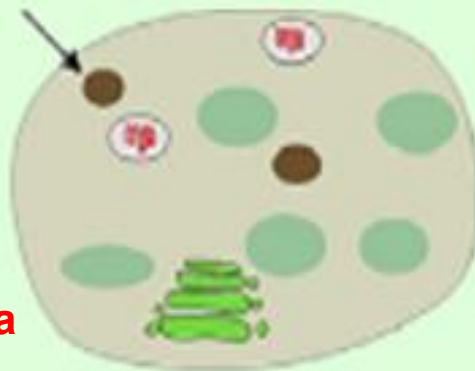


Atividade bactericida reduzida

Quimiotaxia prejudicada

Neutrófilo

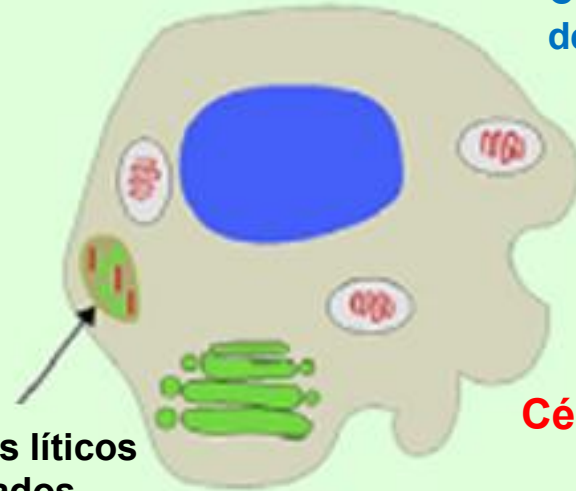
Redução do número de grânulos densos



Plaqueta

Agregação anormal

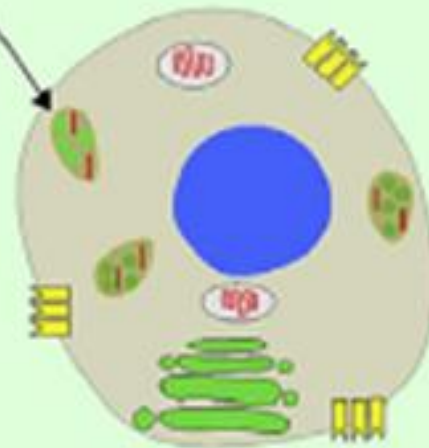
Citotoxicidade defeituosa



Célula NK

Grânulos líticos aumentados

Citotoxicidade defeituosa

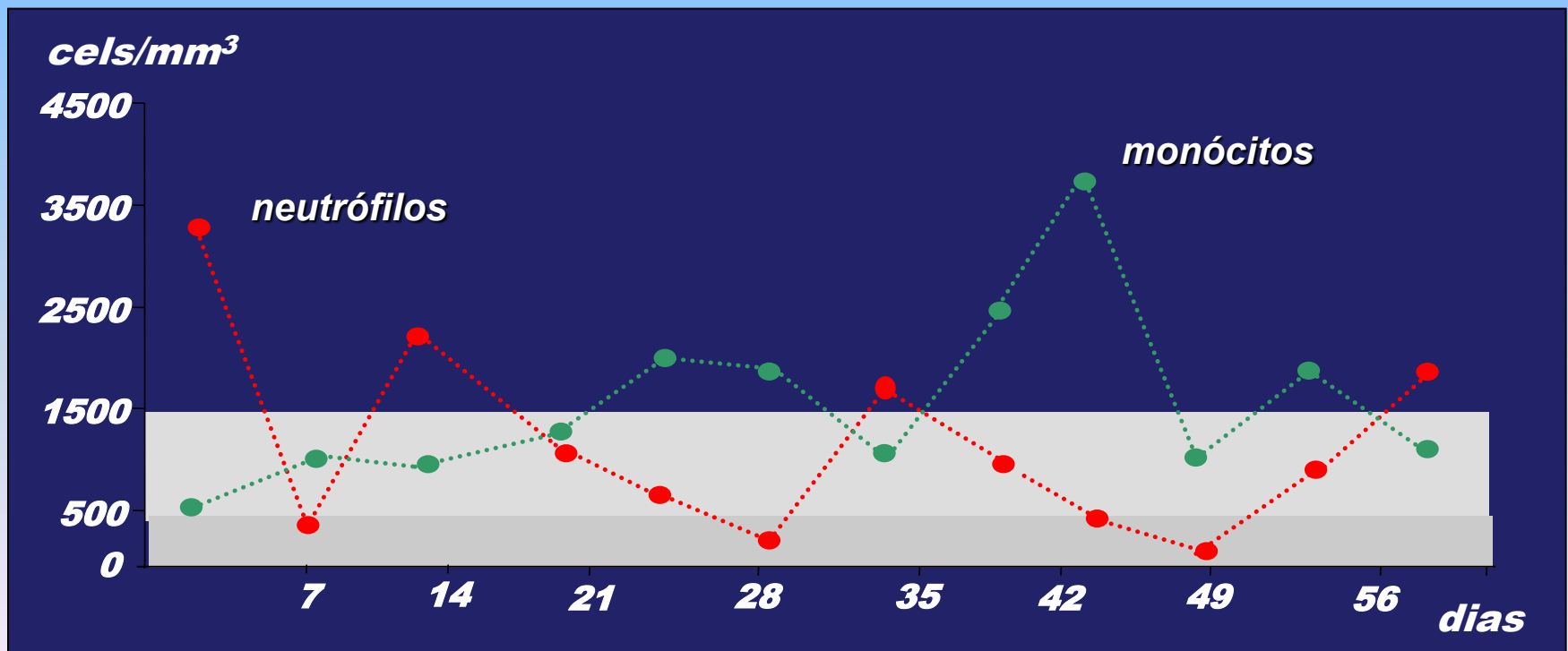


Linfócito T citotóxico

Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Neutropenia Cíclica

- Variação cíclica (em geral 21 dias) no número de neutrófilos do sangue
- Interrupção periódica da produção, diminuição da sobrevivência dos progenitores mielóides (apoptose)
- Mutação na enzima da elastase do neutrófilo (ELA2)
- Tratamentos: antibióticos, G-CSF (molgramostima), GM-CSF(leucocitim), transplante de medula óssea, terapia gênica (?)



Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Neutropenia Cíclica em Animais

➤ ***Síndrome do Rough Collie cinza***

- ***Diluição da pigmentação da pele***
- ***Lesões oculares***
- ***Supressão da inflamação e susceptibilidade a infecções bacterianas e fúngicas***
- ***Doença entérica grave, infecções respiratórias e bucais, doenças ósseas***
- ***Raramente sobrevivem mais do que 3 anos***



Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Deficiências do Sistema Complemento

Componente defeituoso	Doença Associada	Mecanismo	Observação
C1	Lúpus eritematoso sistêmico	Falha na eliminação de imunocomplexos circulantes e de corpos apoptóticos contendo DNA fragmentado	
C2	Lúpus eritematoso sistêmico	Falha na eliminação de imunocomplexos circulantes e de corpos apoptóticos contendo DNA fragmentado	Deficiência do complemento mais comum
C3	Infecções por bactérias piogênicas	Falha na opsonização, fagocitose e destruição de microrganismos	
C4	Lúpus eritematoso sistêmico	Falha na eliminação de imunocomplexos circulantes e de corpos apoptóticos contendo DNA fragmentado	
C5-C9	Infecção por <i>Neisseria</i> spp.	Bactérias sensíveis à ação do MAC	1: 2.000.000 (indivíduos normais) 1:200 (deficiência de MAC)

Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Deficiências do Sistema Complemento

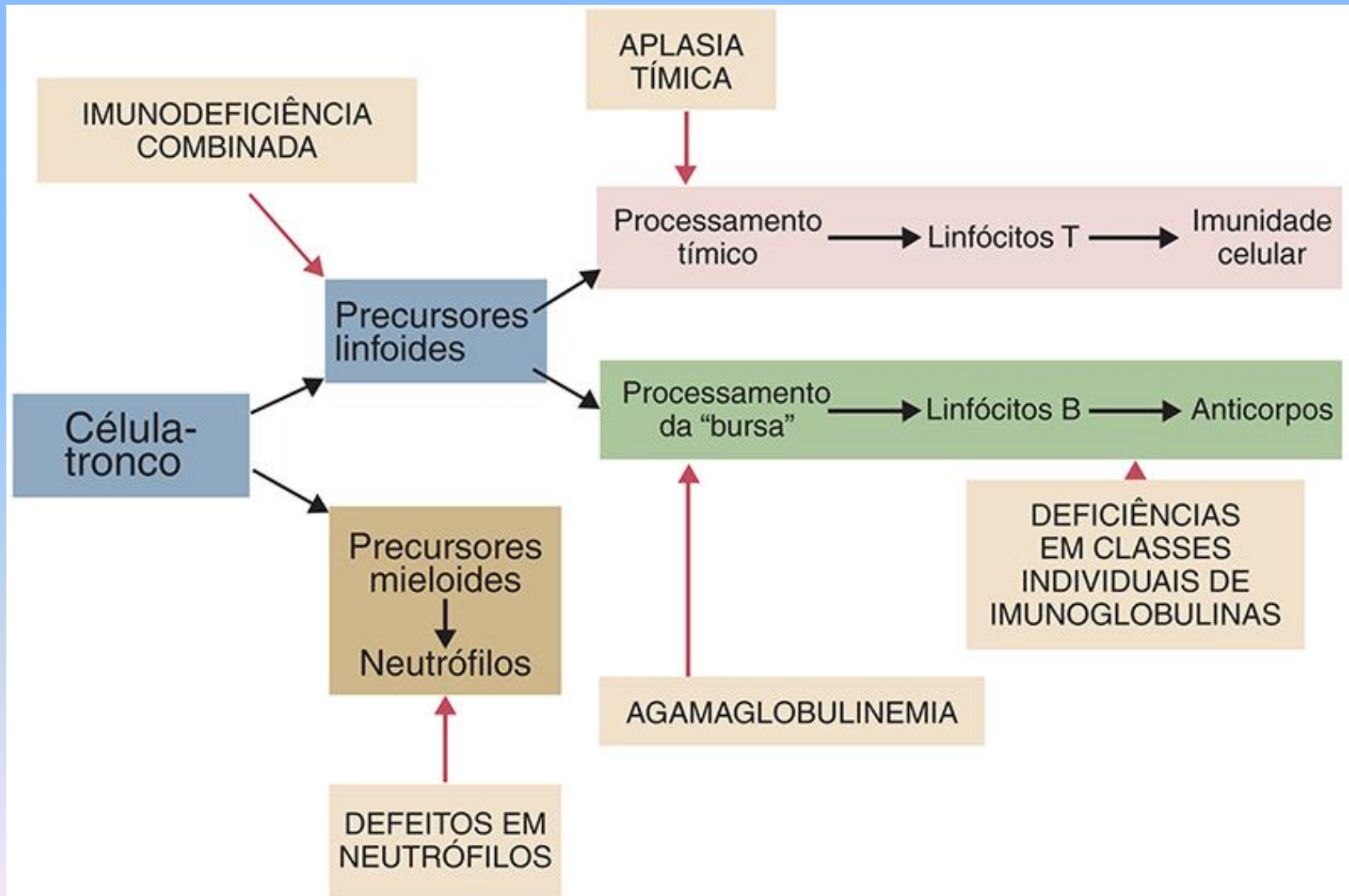
Componente defeituoso	Doença Associada	Mecanismo	Observação
Properdina	Infecções por bactérias piogênicas	Falha na opsonização, fagocitose e destruição de microrganismos	
Fator D	Infecções por bactérias piogênicas	Falha na opsonização, fagocitose e destruição de microrganismos	
C1 INH	Angioedema hereditário	Ativação desregulada do complemento por falha da dissociação de C1r/C1s de C1q, subproduto de C2 induz edema generalizado	Inibidor de serinoprotease
DAF	Ativação desregulada do complemento	Falha da dissociação das C3-convertases (C4b2a e C3bBb)	
Fator I	Infecções por bactérias piogênicas	Falha na clivagem de C3b e C4b, formação descontrolada de C3 convertase	Serinoprotease
Fator H	Glomerulonefrite	Excesso de ativação da via alternativa, eliminação inadequada de imunocomplexos	

Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Doença	Deficiências funcionais	Mecanismos do defeito
Doença granulomatosa crônica	Defeitos na produção de espécies reativas do oxigênio pelos fagócitos; infecções bacterianas e fúngicas recorrentes	Mutação nos genes que codificam proteínas do complexo oxidase dos fagócitos; <i>PHOX-91</i> (subunidade α do citocromo <i>b558</i>) está mutada na forma ligada ao X
Deficiência de adesão leucocitária tipo 1	Defeito na adesão dos leucócitos às células endoteliais e na migração para os tecidos associado à diminuição ou à ausência da expressão de β_2 integrinas; infecções bacterianas e fúngicas recorrentes	Mutações no gene que codificam a cadeia β (CD18) das β_2 integrinas
Deficiência de adesão leucocitária tipo 2	Defeito no rolamento e migração dos leucócitos para os tecidos associado à diminuição ou à ausência da expressão de ligantes leucocitários para as E e P-selectinas endoteliais, causando falha na migração de leucócitos para os tecidos; infecções bacterianas e fúngicas recorrentes	Mutações no gene que codifica o transportador-1 GDP-fucose, necessário para o transporte de fucose no complexo de Golgi e sua incorporação ao sialil Lewis X, o ligante para selectinas
Deficiência de adesão leucocitária tipo 3	Defeito na adesão e migração dos leucócitos para os tecidos associado à ativação deficiente de integrinas estimulada por quimiocinas	Mutação no gene que codifica KINDLIN-3, uma proteína do citoesqueleto associada à ativação da integrina
Síndrome de Chédiak-Higashi	Defeito na fusão das vesículas e função lisossômica dos neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células NK, células T citotóxicas e muitos outros tipos celulares; infecções recorrentes por bactérias piogênicas	Mutação no gene <i>LYST</i> que causa defeito na exocitose dos grânulos secretores e função lisossômica
Deficiências de células NK	Redução ou ausência de células NK	Mutações no gene que codifica o fator de transcrição GATA2 e no gene que codifica a DNA helicase MCM4
Defeitos na sinalização do TLR	Infecções recorrentes causadas por defeitos na sinalização de TLR e CD40 e na produção de interferona do tipo I	Mutações nos genes <i>TLR3</i> , <i>TRIF</i> , <i>TBK1</i> , <i>NEMO</i> , <i>UNC93B</i> , <i>MyD88</i> , <i>IκBα</i> e <i>IRAK4</i> comprometem a ativação de NF- κ B downstream ao TLR
Suscetibilidade mendeliana a doenças micobacterianas	Doença grave causada por micobactérias ambientais não tuberculosas, BCG, <i>Salmonella</i> e outras bactérias intracelulares	Mutação nos genes <i>IL-12p40</i> , <i>IL-12RB</i> , <i>IFNGR1</i> , <i>IFNGR2</i> , <i>STAT1</i> , <i>NEMO</i> e <i>ISG15</i>

Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Pontos de Bloqueio



Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)

➤ Defeitos em células T ou células T e B

□ ***Disgenesia Reticular: mais grave, rara e de razão desconhecida***

□ ***SCID ligada ao X: 45-50% casos***

- Defeito na cadeia γc do receptor de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15
- Filhos de mães portadoras

□ ***SCID autossômica: variedade de situações***

- Mutações na cadeia α do receptor da IL-7
- Adenosina desaminase (ADA): metaboliza adenosina e 2'-desoxiadenosina em inosina e 2'-desoxinosina
- Purina nucleosídeo fosforilase (PNP): cataboliza conversão de inosina em hipoxantina e guanossina em guanina
- Mutações em RAG-1 ou RAG-2: maquinaria de recombinação afetada
- Síndrome DiGeorge

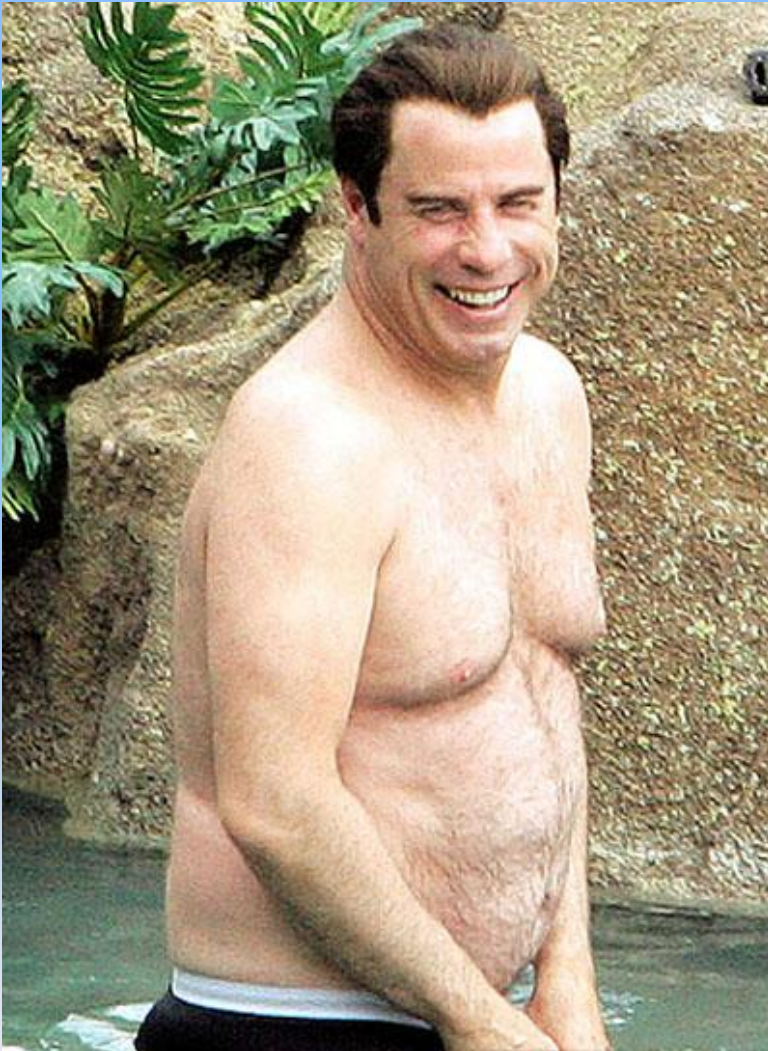
Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)

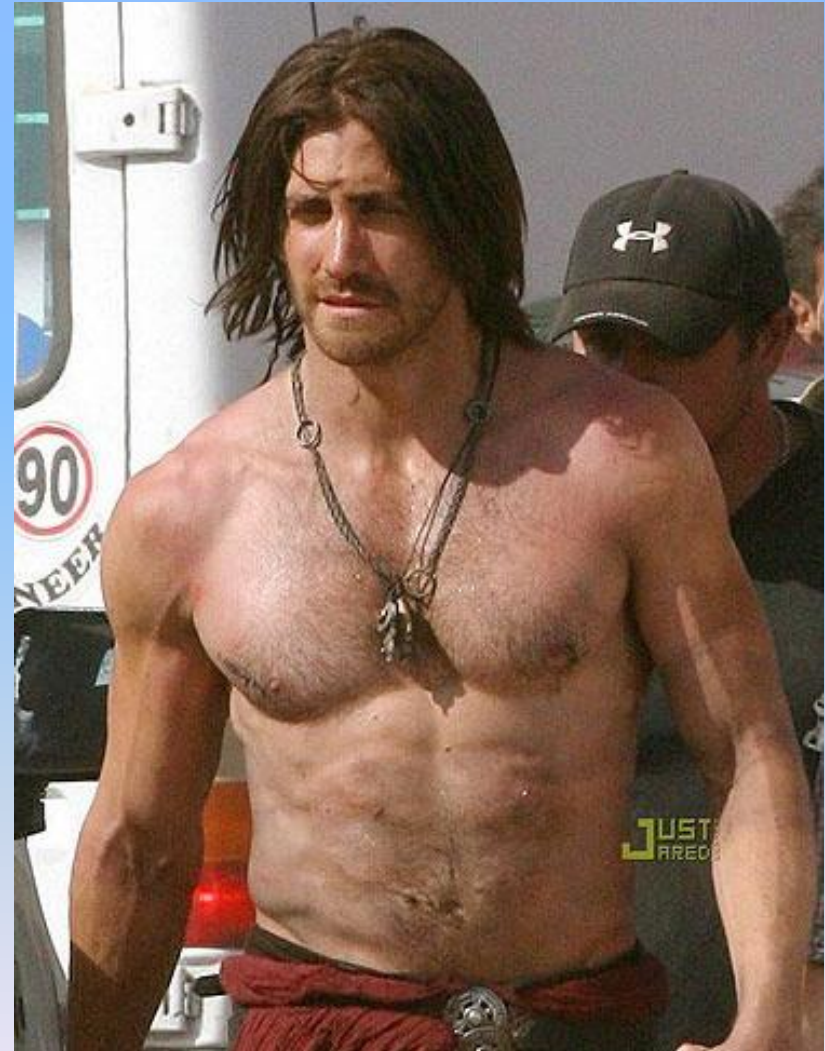


David Vetter - "Bubble Boy"
(1971-1984)

Imunodeficiências Combinadas Graves (SCID)

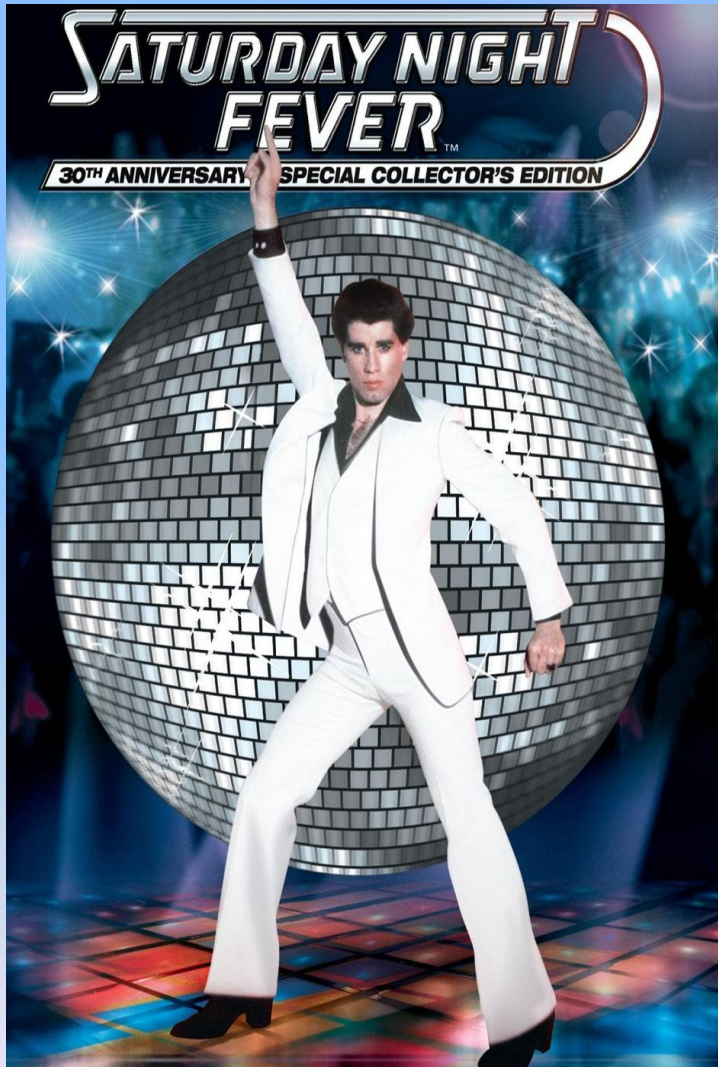


John Travolta

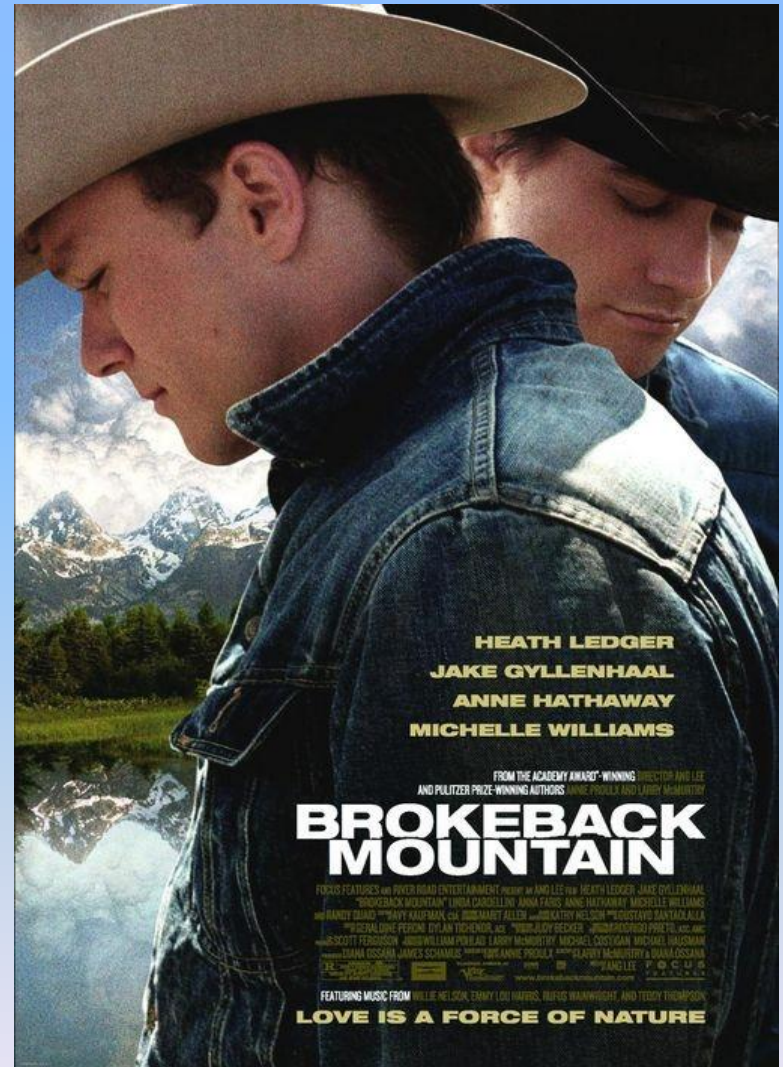


Jake Gyllenhaal

Imunodeficiências Combinadas Graves (SCID)

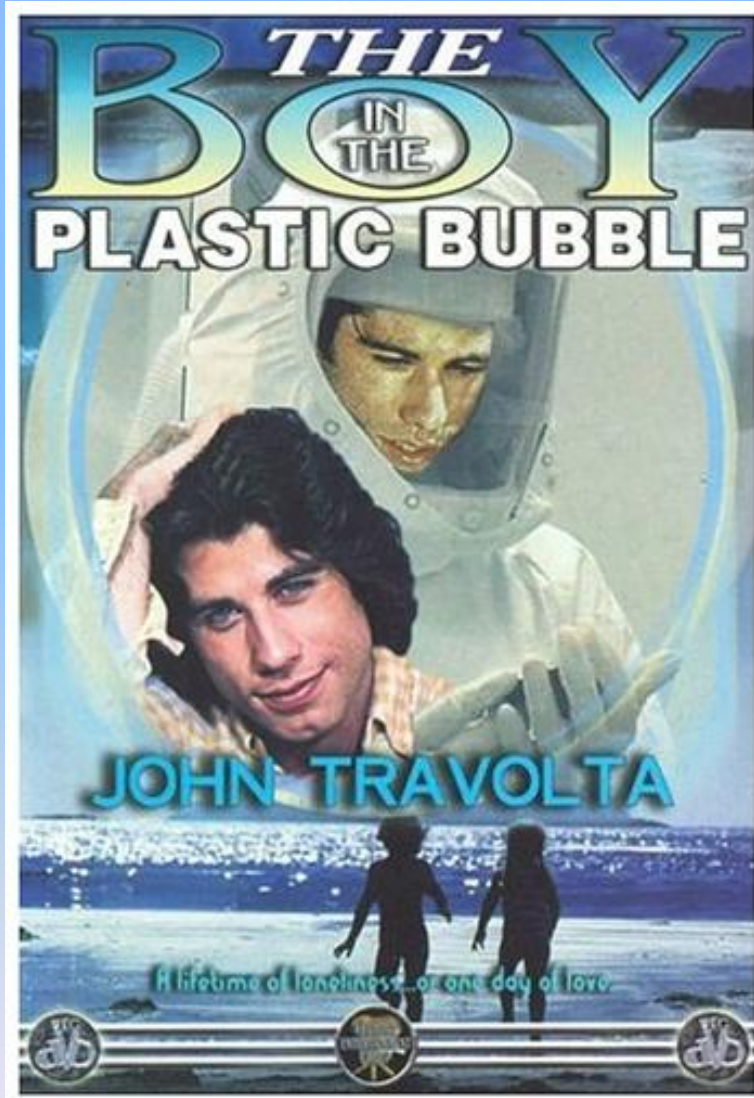


John Travolta

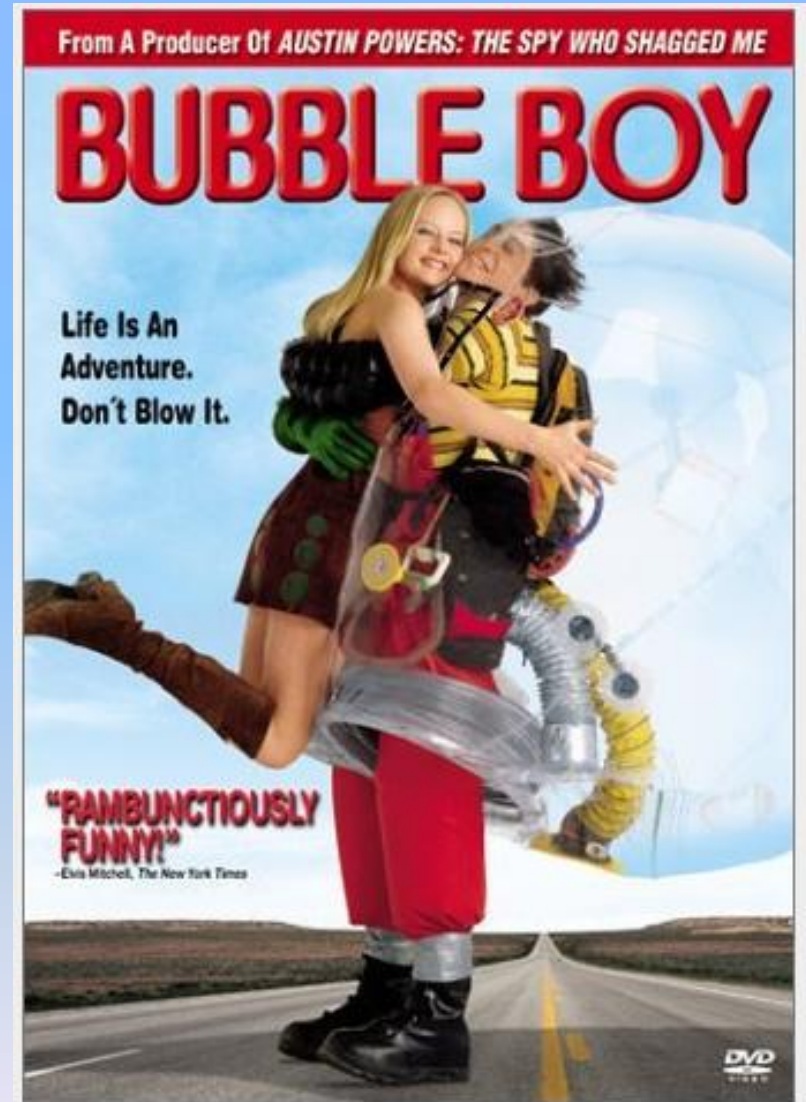


Jake Gyllenhaal

Imunodeficiências Combinadas Graves (SCID)



***O Menino da Bolha de Plástico
(1976)***



***Jimmy Bolha
(2001)***

Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)

- ***SCID LIGADA AO X (X-SCID, X-Linked SCID)***
- ***IMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE 1 (SCID1)***
- ***INTERLEUKIN 2 RECEPTOR, GAMMA; IL2RG***
- ***ADENOSINE DEAMINASE; ADA***
- ***JANUS KINASE 3; JAK3 SCID***
- ***NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE; NP***
- ***INTERLEUKIN 7 RECEPTOR; IL7R SCID***
- ***ZETA-CHAIN-ASSOCIATED PROTEIN KINASE; ZAP70 SCID***
- ***SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, AUTOSOMAL RECESSIVE, T-NEGATIVE/B-POSITIVE TYPE***
- ***BARE LYMPHOCYTE SYNDROME, TYPE II***
- ***SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, B CELL-NEGATIVE***
- ***RECOMBINATION-ACTIVATING GENE 1; RAG1***
- ***RECOMBINATION-ACTIVATING GENE 2; RAG2***
- ***SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, ATYPICAL***
- ***IMMUNE DEFECT DUE TO ABSENCE OF THYMUS, DIGEORGE-NEZELOF SYNDROME***

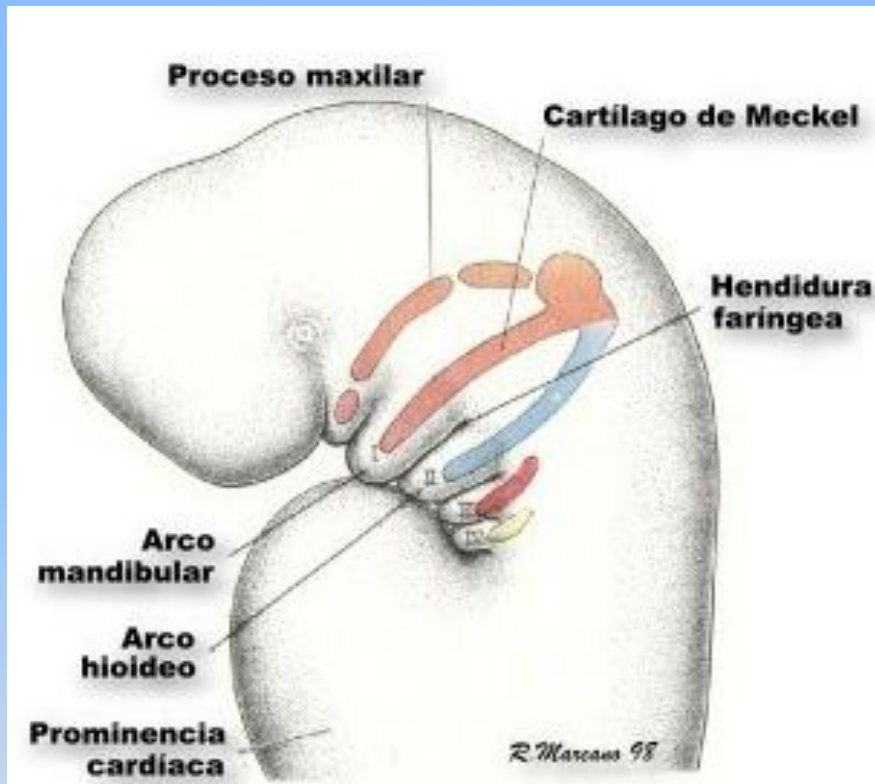
Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)

- **SCID LIGADA AO X (X-SCID, X-Linked SCID)**
- **IMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE 1 (SCID1)**
- **INTERLEUKIN 2 RECEPTOR, GAMMA; IL2RG**
- **ADENOSINE DEAMINASE; ADA**
- **JANUS KINASE 3; JAK3 SCID**
- **NUCLEOSIDE PHOSPHORYLASE; NP**
- **INTERLEUKIN 7 RECEPTOR; IL7R SCID**
- **ZETA-CHAIN-ASSOCIATED PROTEIN KINASE; ZAP70 SCID**
- **SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, AUTOSOMAL RECESSIVE, T-NEGATIVE/B-POSITIVE TYPE**
- **BARE LYMPHOCYTE SYNDROME, TYPE II**
- **SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, B CELL-NEGATIVE**
- **RECOMBINATION-ACTIVATING GENE 1; RAG1**
- **RECOMBINATION-ACTIVATING GENE 2; RAG2**
- **SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, ATYPICAL**
- **IMMUNE DEFECT DUE TO ABSENCE OF THYMUS, DIGEORGE-NEZELOF SYNDROME**

Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Síndrome DiGeorge



Outros nomes:

- **Síndrome da deleção 22q11.2**
- **Síndrome velocardiofacial**
- **Síndrome de Shprintzen**
- **CATCH 22**
- **Síndrome DiGeorge-Nezelof**

Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa ***Animais “Nude”***



Tizard, Imunologia Veterinária, 10ª Edição, 2019.

Distúrbios Congênitos que Afetam Imunidade Inata e Adaptativa

- ***Deficiência de TAP1 ou TAP2: MHC classe I***
- ***Deficiência de CIITA: MHC classe II***
- ***Deficiência de IL-12 e/ou IFN- γ : resposta celular (inata e adaptativa)***
- ***Deficiência de NF- κ B (inata e adaptativa)***
- ***Deficiência de receptores do tipo Toll (indiretamente)***

Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Imunodeficiências de Linfócitos B

➤ Defeitos em células B

□ Agamaglobulinemia

- Ligada ao X: Btk atua na sinalização do pré-BCR**
- Mutação na cadeia μ**

□ Hipogamaglobulinemia variável comum

- Adquirida na 2a. ou 3a. década de vida**
- Todas as imunoglobulinas declinam**
- Causa desconhecida**

□ Deficiências Seletivas dos Isotipos

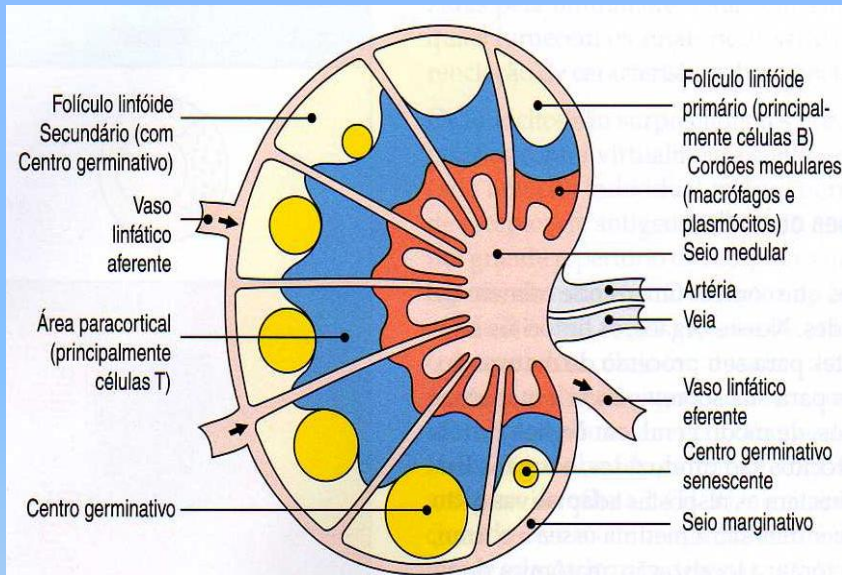
- IgA: mais comum (1:500 indivíduos)**
- IgG: IgG3 predominante, mas também IgG2**
- Imunodeficiência Comum Variável: várias causas**

□ Hiper-IgM ligada ao X: mutações no CD40L

□ Hiper-IgM autossômica: mutações no CD40 (cromossomo 20)

Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Hipergamaglobulinemia (Hiper-IgM)



Linfonodo de paciente com síndrome de hiper-IgM (não há centros germinativos)



Linfonodo normal com centros germinativos



Imunodeficiências podem causar autoimunidade

Mutações no gene AIRE



©Therapia Fennica / Kandiapattikustannus.OY

http://therapiafennica.fi/wiki/images/1/17/TFA_2007.jpg

http://dermatology-s10.cdlib.org/1603/case_presentations/aps_child/1.jpg

Poliendocrinopatia autoimune, candidíase e distrofia ectodérmica (APECED)

Imunodeficiências podem causar autoimunidade

Defeitos em CD95 ou CD95L

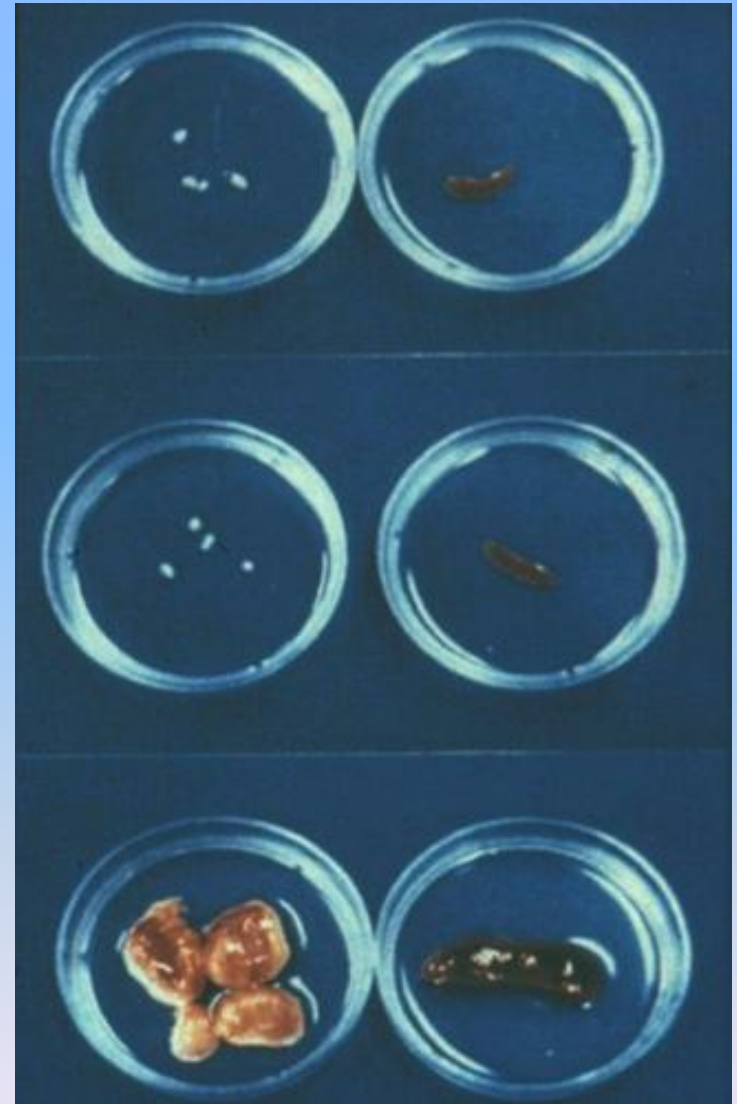
***Regulação da
sobrevivência
celular por
Fas (CD95)
ou
FasL (CD95L)***

+/+

+/-

-/-

***Doenças
linfoproliferativas***



Linfonodos

Baço

Imunodeficiências podem causar autoimunidade

Mutações no gene FoxP3 (células T reguladoras)

**Classical
triad of
symptoms**

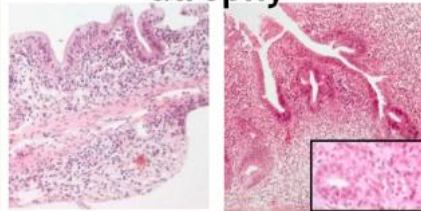
Dermatitis



Type 1 diabetes



**Enteropathy with villous
atrophy**



Alopecia

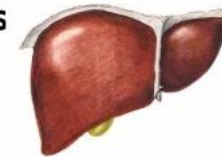
**Autoimmune
thyroiditis**



**Recurrent
infections**



**Autoimmune
hepatitis**



**Additional
symptoms**

Síndrome de desregulação imune (IPEX)

Terapias para Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)

Células T (1 : 50.000)

Thursday, October 8, 1998 Published at 00:57 GMT 01:57 UK

Health

Bubble child saves brother



Owen Vincent takes a peak at his brother Niall



Owen in his hospital bubble

Terapias para Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)

Ligada ao X (50% dos casos)

Wednesday, 3 April, 2002, 12:24 GMT 13:24 UK

'Bubble boy' saved by gene therapy



Rhys can now play outside



Rhys needed to be kept in a sterile environment (home video pictures)

Terapias para Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lentiviral Gene Therapy Combined with Low-Dose Busulfan in Infants with SCID-X1

E. Mamcarz, S. Zhou, T. Lockey, H. Abdelsamed, S.J. Cross, G. Kang, Z. Ma, J. Condori, J. Dowdy, B. Triplett, C. Li, G. Maron, J.C. Aldave Becerra, J.A. Church, E. Dokmeci, J.T. Love, A.C. da Matta Ain, H. van der Watt, X. Tang, W. Janssen, B.Y. Ryu, S.S. De Ravin, M.J. Weiss, B. Youngblood, J.R. Long-Boyle, S. Gottschalk, M.M. Meagher, H.L. Malech, J.M. Puck, M.J. Cowan, and B.P. Sorrentino*

- ***Estudo clínico de fase 1/2 (segurança)***
- ***8 crianças envolvidas e seguidas por 16 meses***
- ***Busulfan: droga antitumoral, também usada para depletar medula óssea***
- ***Vetor lentiviral transferiu o DNA da cadeia γ c do IL-2R***
- ***Em 7 crianças os números de células CD3+, CD4+ e NK normalizaram***
- ***Níveis normais de IgM em 7 crianças (4 deixaram de receber terapia intravenosa)***
- ***Tratamento repetido (sem busulfam) na 8ª criança e o defeito foi corrigido***
- ***7 crianças avaliadas e mostraram inserção policlonal do vetor***

Teste do pezinho ampliado



<https://www.minhavidade.com.br/especialistas/40213-antonio-condino-neto>



Startup paulista desenvolve com apoio do PIPE-FAPESP alternativa nacional de triagem neonatal mais barata e com maior sensibilidade (imagem: Pixabay)

Teste do pezinho ampliado detecta mais de 50 imunodeficiências

05 de novembro de 2024

https://pesquisaparaainovacao.fapesp.br/teste_do_pezinho_ampliado_detecta_mais_de_50_imunodeficiencias/3377

Imunodeficiências Secundárias

- ***Idade (senescência)***
- ***Desnutrição proteico-calórica***
- ***Toxinas ambientais***
- ***Estresse (vida moderna?)***
- ***Remoção do baço***
- ***Radioterapia e quimioterapia***
- ***Imunossupressão (transplantes, doenças autoimunes)***
- ***Tumores (metástases, leucemias) e doenças crônicas***
- ***Hiperinfecções e hiperinfestações***
- ***Infecções virais***