

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***

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: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

Stuart G. Tangye^{1,2}  · Waleed Al-Herz³ · Aziz Bousfiha⁴ · Talal Chatila⁵ · Charlotte Cunningham-Rundles⁶ · Amos Etzioni⁷ · Jose Luis Franco⁸ · Steven M. Holland⁹ · Christoph Klein¹⁰ · Tomohiro Morio¹¹ · Hans D. Ochs¹² · Eric Oksenhendler¹³ · Capucine Picard^{14,15} · Jennifer Puck¹⁶ · Troy R. Torgerson¹² · Jean-Laurent Casanova^{17,18,19,20} · Kathleen E. Sullivan²¹

- 1) *Imunodeficiências combinadas (que afetam a imunidade celular e humoral)*
- 2) *Imunodeficiências 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



European Society
for Immunodeficiencies

 ESID members login



About ESID

News & Events

Working Parties

Membership

Education

COVID-19



Keep on learning!
Access all ESID 2021 materials until
29 December 2021

Online
2021

2021.esidmeeting.org

IN FOCUS >

Joint statement on the current epidemics of new Coronavirus

Together with IPOPI, INGID, APSID, ASID, ARAPID, CIS, LASID, SEAPID we have worked on...

[ESID Survey update - COVID-19](#)

NEWS >

Paediatric Immunology Senior Fellow position at Great Ormond Street Hospital
Applications are open for the Paediatric Immunology Senior Fellow position at Great O...

Independent study: SARS-CoV-2 infection in patients with GATA2 deficiency

Deciphering the immune response against

EVENTS >

WAS 2022, Munich, Germany - Abstract submission is now open

IPIC 5th Edition Travel Grants

Base de Dados sobre Imunodeficiências

RAPID

Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases

- home
- query
- browse
- DNA sequencing
- pid candidates
- pid expert
- statistics
- resources
- faq
- download

About RAPID

Resource of Asian Primary Immunodeficiency Diseases (RAPID) is a web-based compendium of molecular alterations in primary immunodeficiency diseases. Detailed information about genes and proteins that are affected in primary deficiency diseases is presented along with other pertinent information about protein-protein interactions, microarray gene expression profiles in various organs and cells of the immune system and mouse studies. RAPID also hosts a tool, the mutation viewer, to predict deleterious and novel mutations and also to visualize the mutation positions on the DNA sequence, protein sequence and three-dimensional structure for PID genes. The information in this database should be useful to researchers as well as clinicians.



Statistics

No. of PID Genes	248
No. of PIDs	248
No. of Unique Mutations	5012
No. of PubMed Citations	1872

Latest publications

"Mutation@A Glance: An integrative web application for analysing mutations from human genetic diseases" published online DNA Res. 2010. [PubMed]

"Prediction of candidate primary immunodeficiency disease genes using a support vector machine learning approach" published in DNA Res. 2009. [PubMed]

PID2011

Base de Dados sobre Imunodeficiências



[BRAGID](#) ▾ [EVENTOS](#) [PÚBLICO](#) ▾ [MEMBROS](#) ▾ [LINKS ÚTEIS](#) [CONTATO](#)

Encontro virtual LASID 2021

13-16 de outubro de 2021

[FAÇA SEU CADASTRO](#)

LASID  **2021**
Latin American Society for Immunodeficiencies

Imunodeficiências Primárias: Quando Suspeitar?

10 SINAIS DE ALERTA:

CRIANÇAS

- ✓ Duas ou mais pneumonias no último ano
- ✓ Quatro ou mais otites no último ano
- ✓ Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses
- ✓ Abscessos de repetição ou ectima
- ✓ Um episódio de infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite, sepsé)
- ✓ Infecções intestinais de repetição ou diarreia crônica
- ✓ Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune
- ✓ Efeito adverso ao BCG e/ou infecção por micobactéria
- ✓ Fenótipo clínico sugestivo de síndrome associada à imunodeficiência
- ✓ História familiar de imunodeficiência

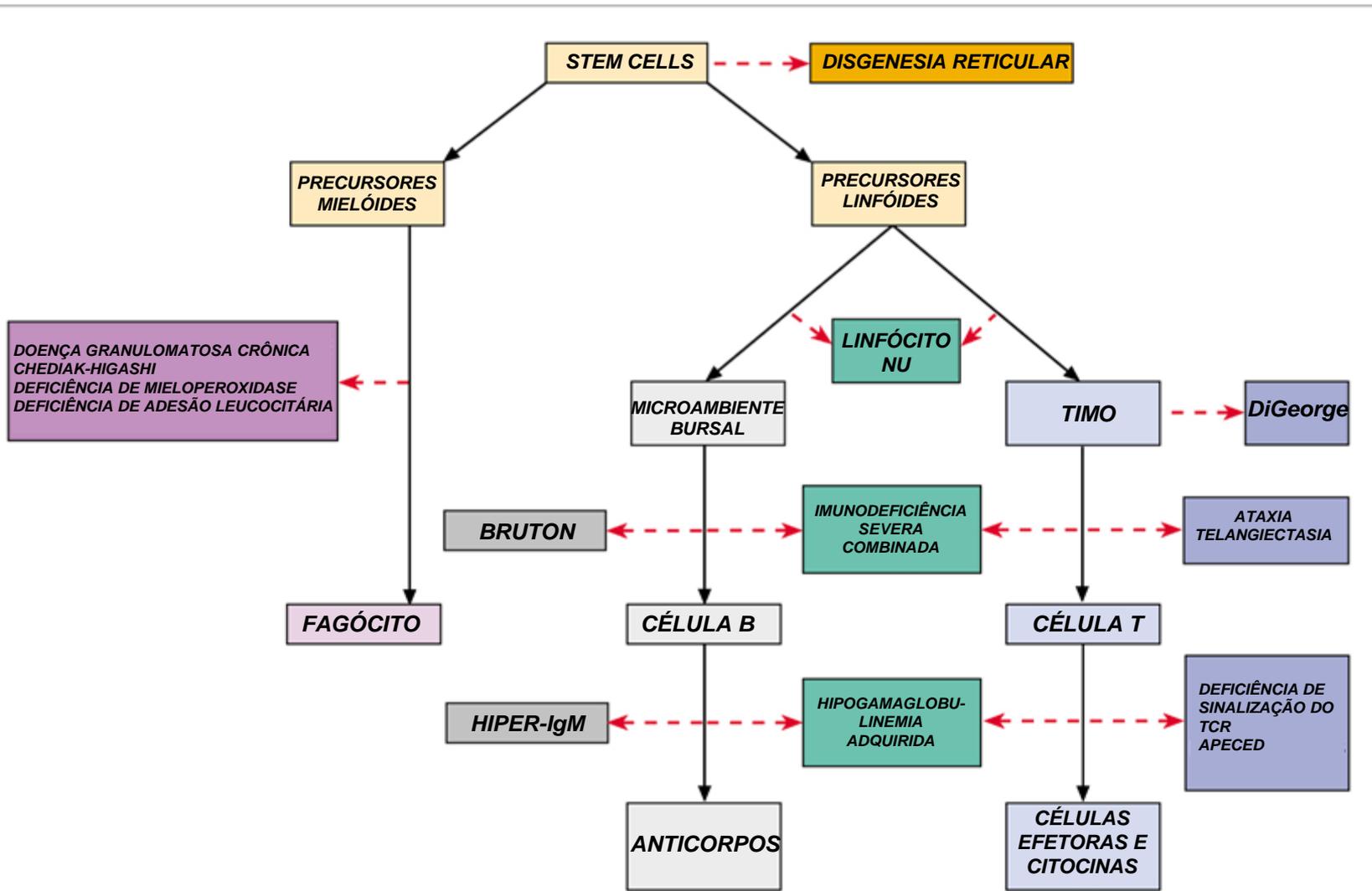


ADULTOS

- ✓ Duas ou mais otites no período de um ano
- ✓ Duas ou mais novas sinusites no período de um ano na ausência de alergia
- ✓ Uma pneumonia por ano por mais de um ano
- ✓ Diarreia crônica com perda de peso
- ✓ Infecções virais de repetição (herpes, verrugas ou condiloma)
- ✓ Necessidade de uso de antibiótico intravenoso de repetição para melhora das infecções
- ✓ Abscessos profundos de repetição na pele ou em órgãos internos
- ✓ Monilíase persistente ou infecção fúngica invasiva
- ✓ Infecção por Mycobacterium tuberculosis ou atípica
- ✓ História familiar de imunodeficiência



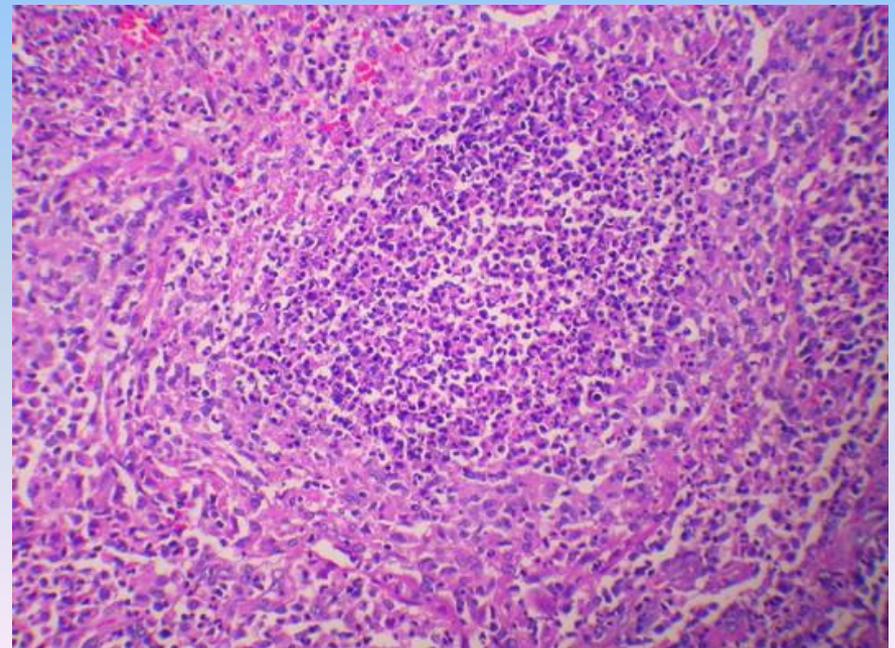
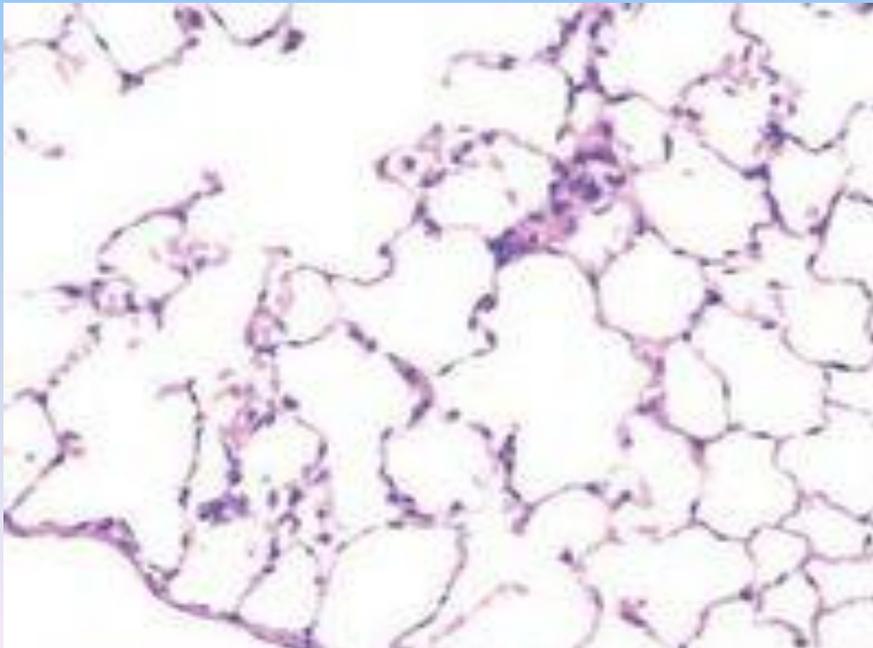
Como as Imunodeficiências Afetam o Sistema Imune



Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Doença Granulomatosa Crônica

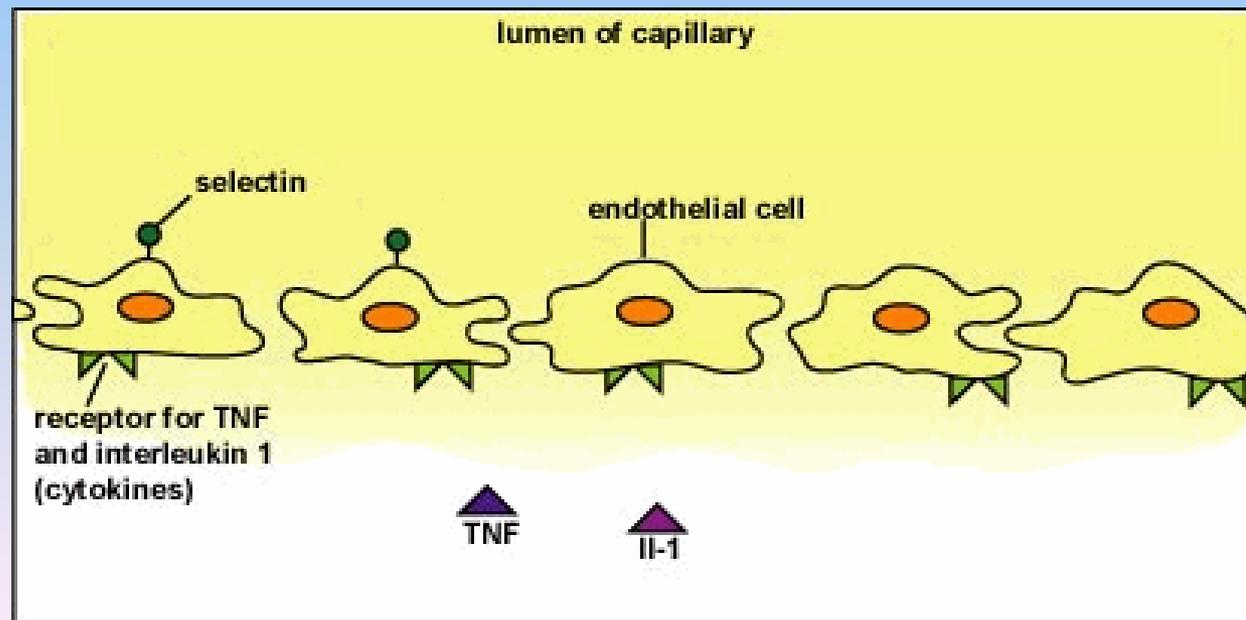
- *Afeta 1 a cada 200.000 indivíduos (prevalência mundial)*
- *Mutação nos genes da NADPH oxidase de fagócitos (phox)*
- *2/3 ligada ao X (phox-91) – 1/3 autossômica recessiva (vários genes)*
- *Tratamentos: antibióticos, antifúngicos, imunoterapia (IFN- γ), transplante de medula óssea, terapia gênica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



Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Deficiência de Adesão Leucocitária

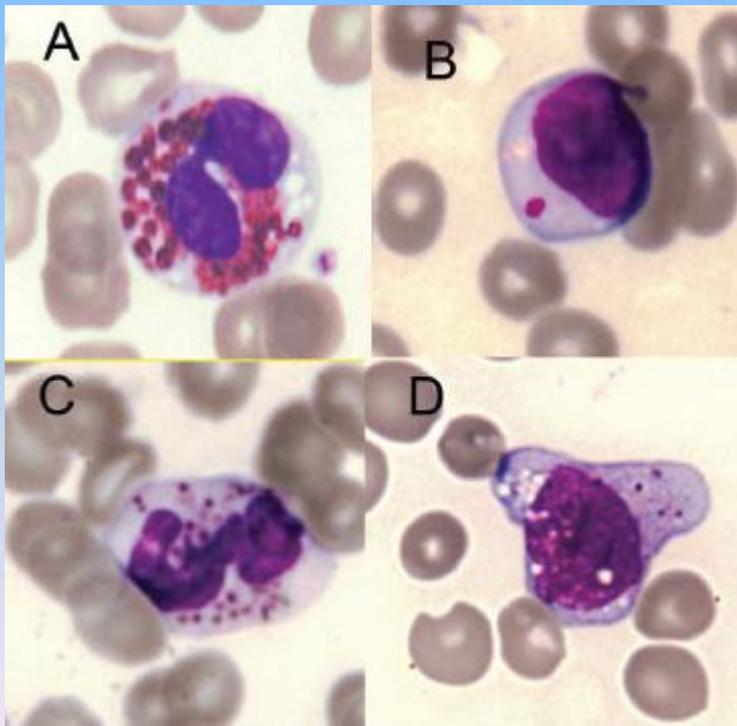
- LAD “clássica” ou tipo 1 (LAD-1): defeito no gene CD18 ($\beta 2$ integrinas) que codifica LFA-1, Mac-1 e ep150,95
- LAD tipo 2 (LAD-2): defeito no gene transportador de fucose – ausência de sialil Lewis X, um ligante de E-selectinas e P-selectinas do endotélio
- LAD tipo 3 (LAD-3): defeito na sinalização 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 (?)



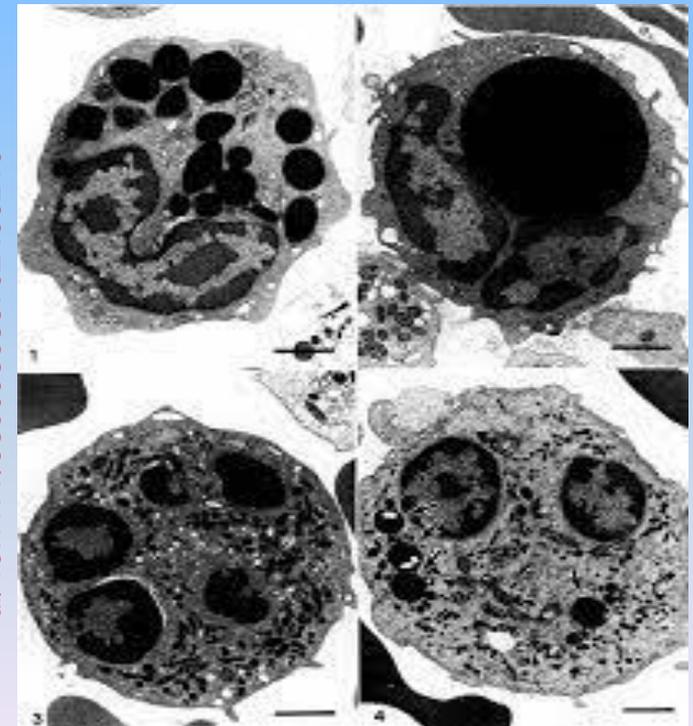
Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Síndrome de Chediak-Higashi

- *Mutação na proteína LYST que regula o tráfego de lisossomos*
- *Afeta neutrófilos, macrófagos, plaquetas células NK e CTL*
- *Tratamentos: antibióticos e antivirais (sintomático), transplante de medula óssea, terapia gênica (?)*



<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/LKvXzxpWwTdQHZrj5BPvPS/?lang=en#>

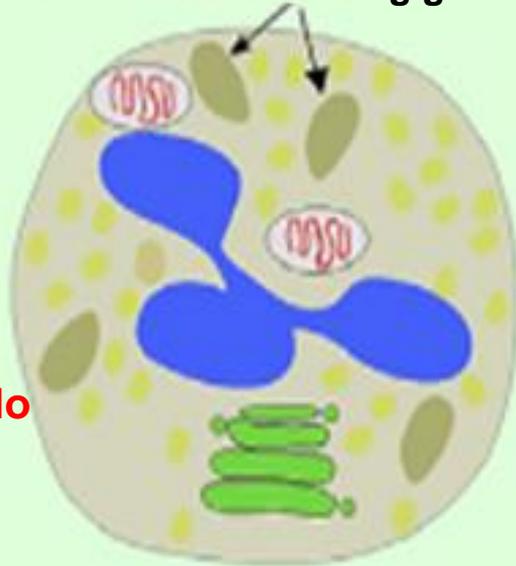


<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/030098588702400210>

Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Síndrome de Chediak-Higashi

Grânulos azurófilos gigantes

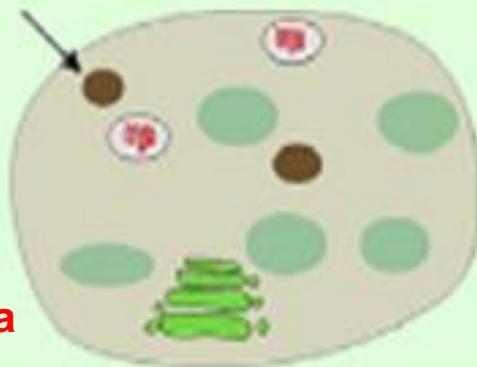


Atividade bactericida reduzida

Quimiotaxia prejudicada

Neutrófilo

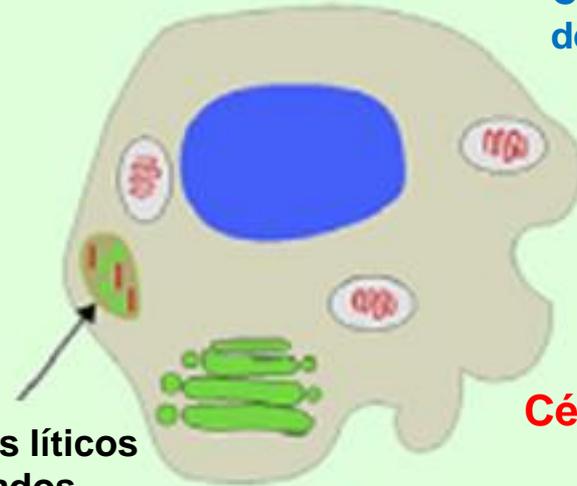
Redução do número de grânulos densos



Agregação anormal

Plaqueta

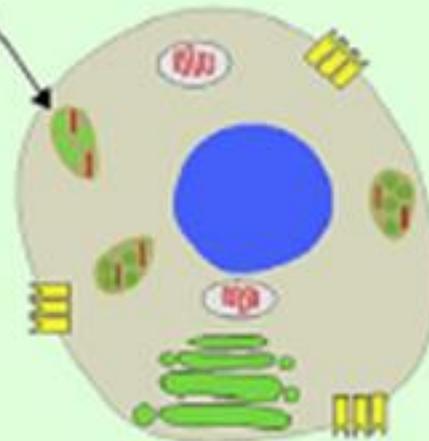
Citotoxicidade defeituosa



Célula NK

Grânulos líticos aumentados

Citotoxicidade defeituosa

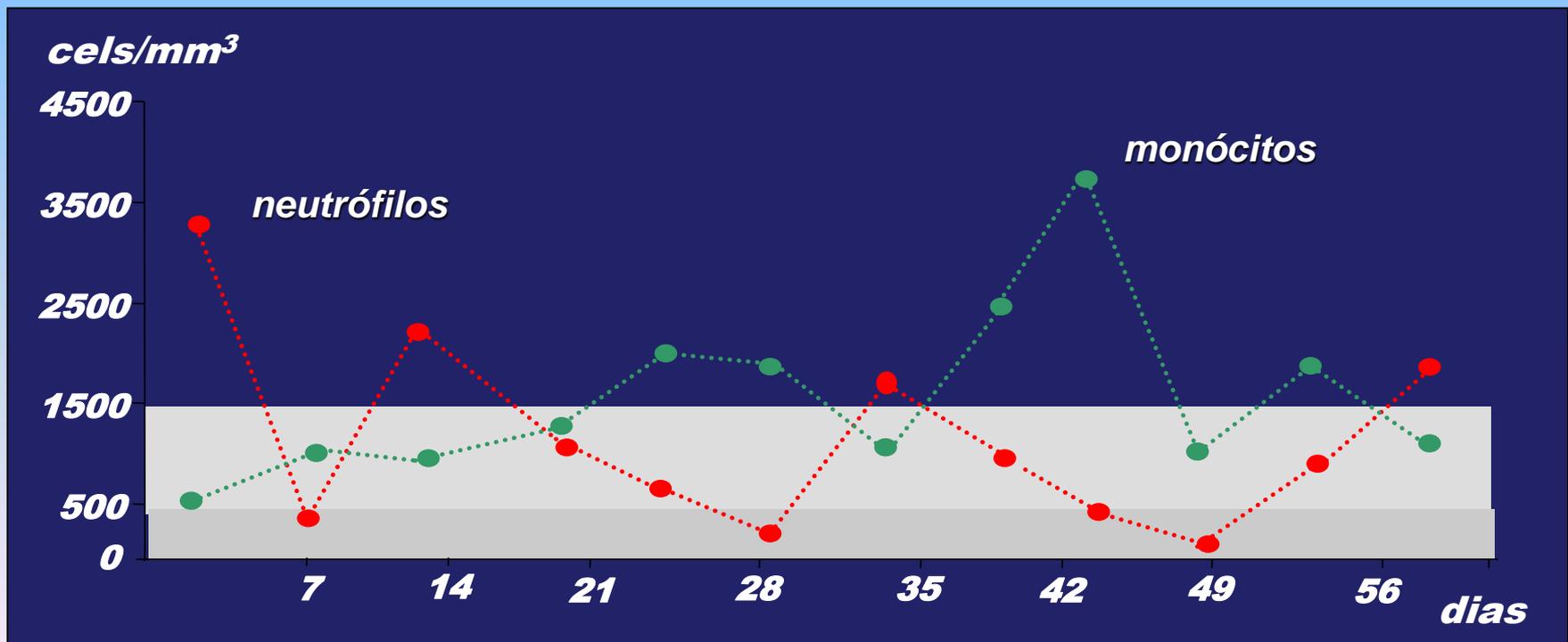


Linfócito T citotóxico

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	

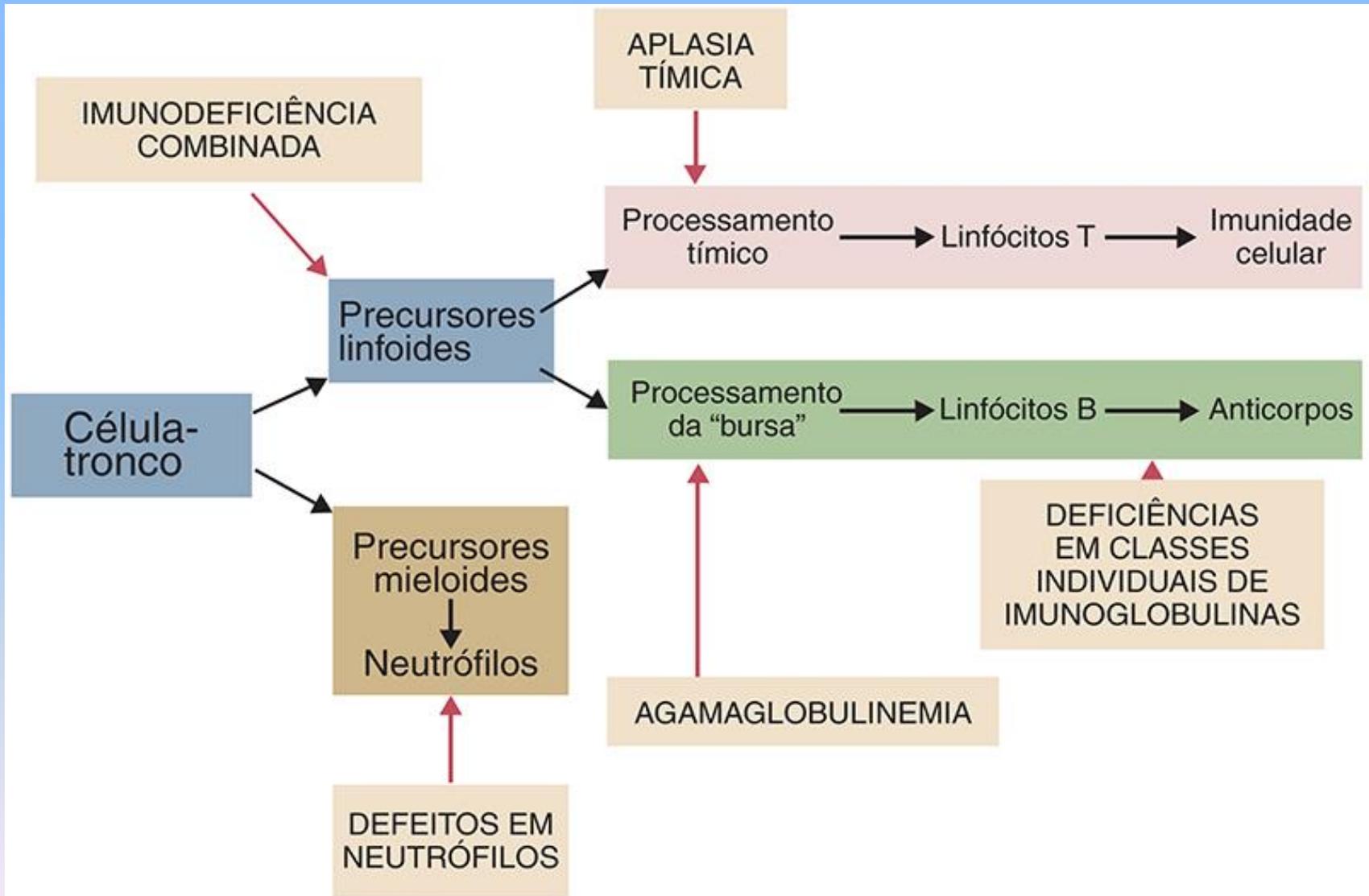
Distúrbios Congênitos da Imunidade Natural

Doença	Deficiências Funcionais	Mecanismos do Defeito
Doença granulomatosa crônica	Defeitos na produção de espécies reativas do oxigênio pelos fagócitos; infecções intracelulares bacterianas e fúngicas recorrentes	Mutação nos genes que codificam proteínas do complexo oxidase dos fagócitos; phox-91 (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 ausência da expressão de β_2 integrinas; infecções bacterianas e fúngicas recorrentes	Mutação no gene que codifica 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 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 Golgi e sua incorporação ao sialil Lewis X
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 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 GATA-2 e no gene que codifica a DNA helicase MCM-4
Defeitos na sinalização do receptor do tipo Toll	Infecções recorrentes causadas por deficiência na sinalização de TLR e CD40 e defeitos na produção de interferon 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>IRAK-4</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 e outras bactérias intracelulares	Mutação nos genes <i>IL-12p40</i> , <i>IL12RB</i> , <i>IFNGR1</i> , <i>IFNGR2</i> , <i>STAT1</i> , <i>NEMO</i> e <i>ISG15</i>

BCG, Bacilo Calmette-Guérin; *IRAK-4*, quinase 4 associada ao receptor de IL-1; *LYST*, proteína reguladora do tráfego lisossômico; *NEMO*, modulador essencial de NF- κ B; *Células NK*, células *natural killer*; *TLR*, receptor do tipo Toll

Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Pontos de Bloqueio



Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Imunodeficiência Combinada Severa (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 guanina em guanina*
- *Mutações em RAG-1 ou RAG-2: maquinaria de recombinação afetada*
- *Síndrome DiGeorge*

Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa ***Imunodeficiência Combinada Severa (SCID)***



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

Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Imunodeficiência Combinada Severa (SCID)

- ***SCID LIGADA AO X (X-SCID, X-Linked SCID)***
- ***IMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA 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***

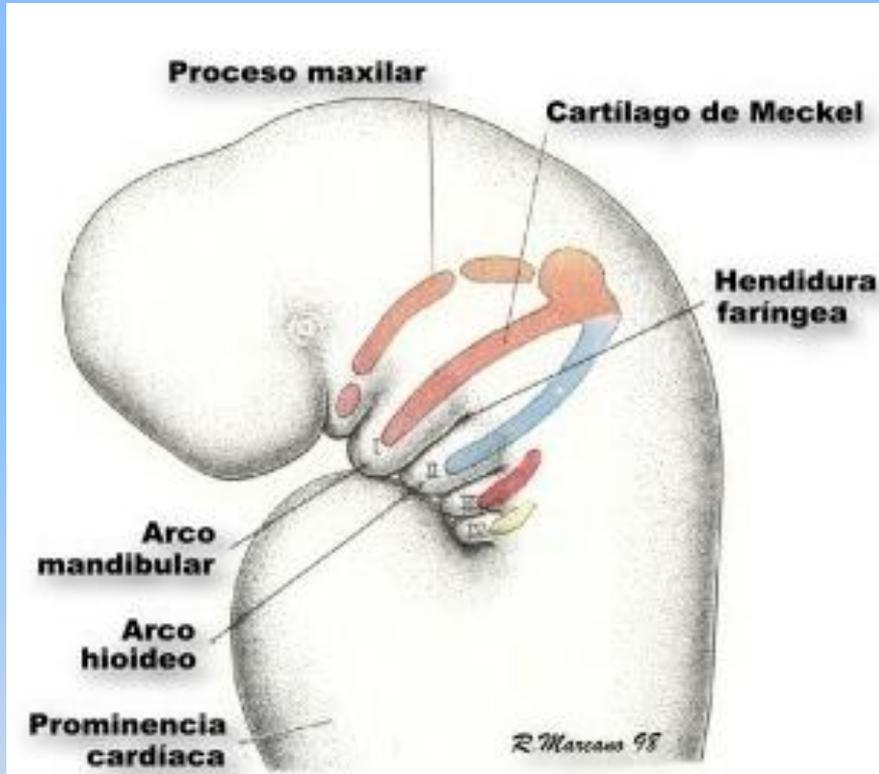
Distúrbios Congênitos da Imunidade Adaptativa

Imunodeficiência Combinada Severa (SCID)

- **SCID LIGADA AO X (X-SCID, X-Linked SCID)**
- **IMUNODEFICIENCIA COMBINADA SEVERA 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”***



<https://www.jax.org/>



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

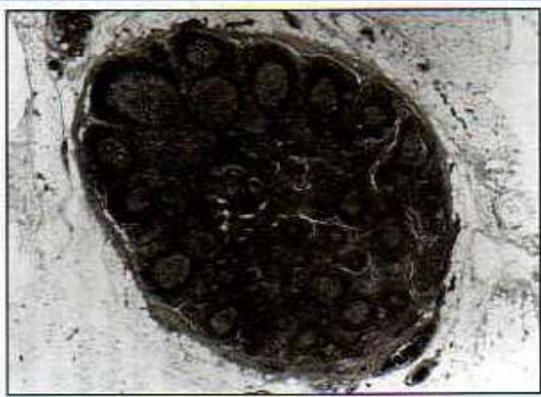
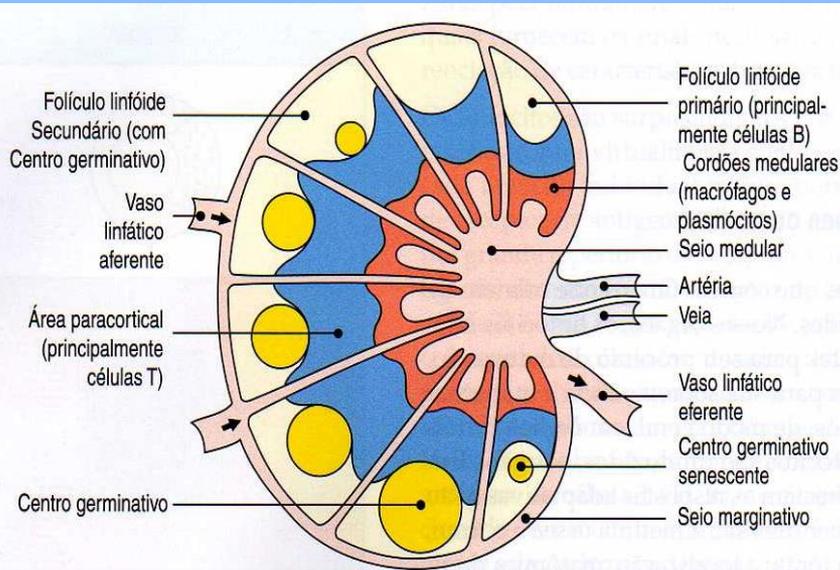
- ***IgA: mais comum (1:500 indivíduos)***
- ***IgG: IgG3 predominante, mas também IgG2***
- ***Imunodeficiência Comum Variável: várias causas***

□ 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 / Kandidaattikustannus.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

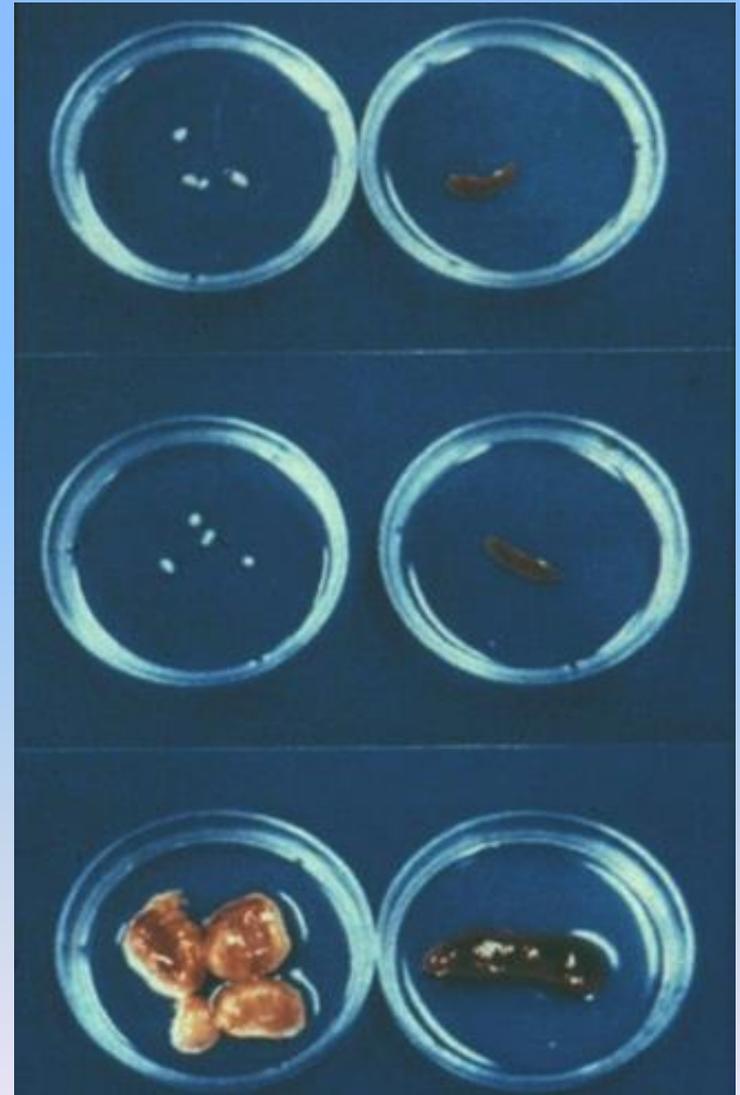
Defeitos em CD95 ou CD95L

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

+/+

+/-

-/-



***Doenças
linfoproliferativas***

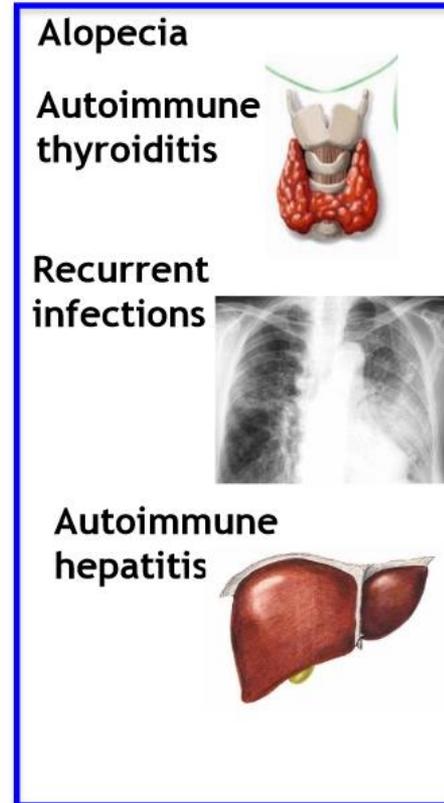
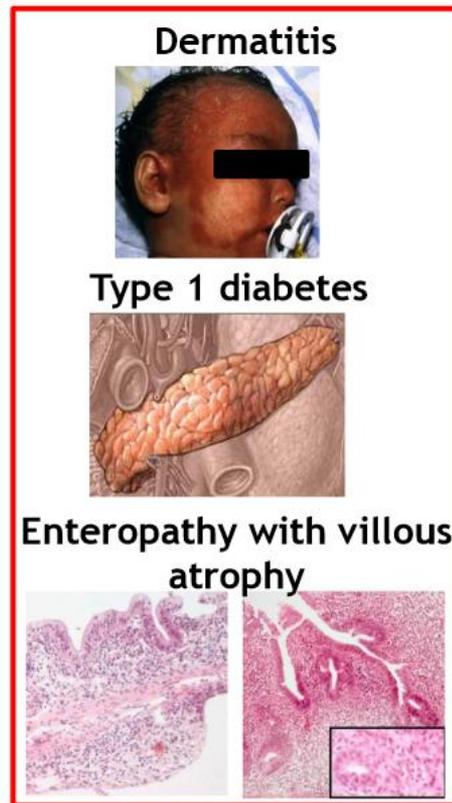
Linfonodos

Baço

Imunodeficiências podem causar autoimunidade

Mutações no gene FoxP3 (células T reguladoras)

**Classical
triad of
symptoms**



**Additional
symptoms**

Síndrome de desregulação imune (IPEX)

Terapias para Imunodeficiência Combinada Severa (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 peek at his brother Niall



Owen in his hospital bubble

Terapias para Imunodeficiência Combinada Severa (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 Severa (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**

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***