



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

Imunodeficiențele (primare și secundare)

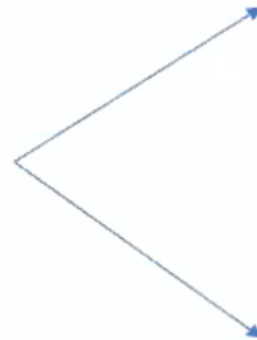
Brocovschi Victoria

Conf.univ, Disciplina Pneumologie și Alergologie

Imunodeficiențe

- Imunodeficiența = **dereglare funcțională/structurală** a unuia sau mai multor componente ale sistemului imun (umoral/celular/combinat)

- scaderea / **cresterea** functiei



- **afectarea** functiei unei componente a sistemului imun
- un element defect poate afecta si felul in care functioneaza restul sistemului imun

Imunodeficiențe

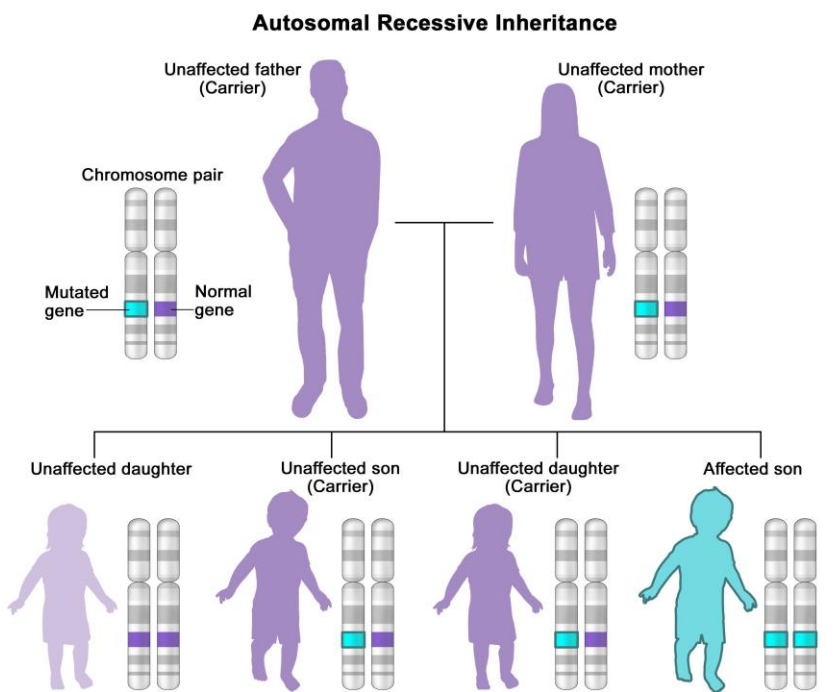
- **Primare** (erori înăscute ale sistemului imun, defect genetic)
- **Secundare** (infecții, GCS sistemici sau alte medicamente imunosupresoare, malnutriție, infecții cronice *etc*)

IDP Noțiuni generale

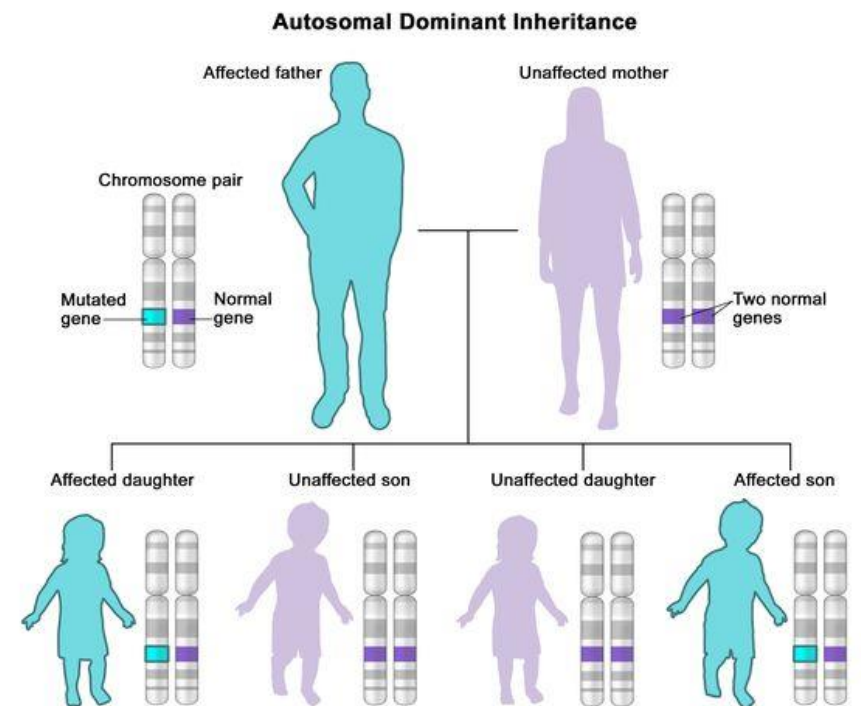
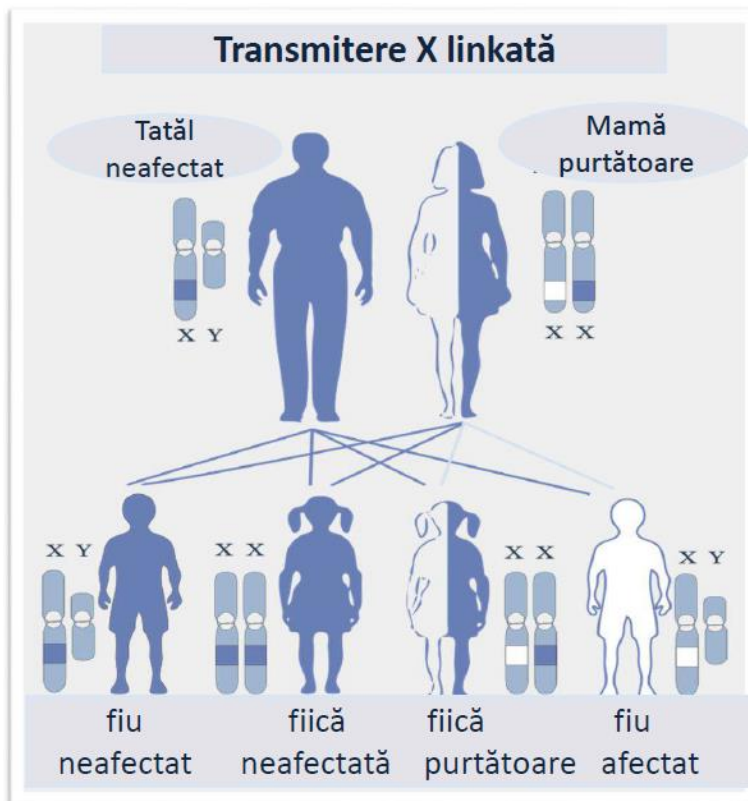
- Imunodeficiențele primare (IDP), actualmente – erori innascute (mostenite) ale sistemului imun; boli genetice.
- sunt cunoscute în jur de 416 IDP (conform Uniunii Internaționale a Societăților de Imunologie, 2020)
- în 384 dintre acestea a fost identificată gena responsabilă de apariția bolii;
- deficiențele de anticorpi sunt **cele mai frecvente** IDP, reprezentând aproximativ jumătate din totalul IDP.
- dintre acestea cele mai **reprezentative** sunt: **deficitul de IgA, imunodeficiența comună variabilă (CVID) și agamaglobulinemia X-lincată.**
- Markerul biologic al IDP umorale - **hipogamaglobulinemia**
- Markerul biologic al IDP celulare - **limfopenia**

Transmiterea ereditară a IDP

- Autozomal recesiv (AR)
- X-linkat recesiv (XR)
- Autozomal dominant (AD)
- există și mutații spontane (deleții, rearanjări genice)



© 2020 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights



© 2018 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

Imunodeficiențe primare - caracteristici -

– debut manifestari:

- 0 – 100 ani
- cele mai grave, mai repede

– vulnerabilitate crescuta fata de infectii

- severe (otita complicata, pneumonie, meningita, septicemie/sepsis)
- profunde (abcese, osteomielite, artrita septica)
- cronice (prelungite)
- recurente (in locuri diferite dar cu germeni asemanatori)
- “ciudate” (cu fungi, paraziti, virusuri)

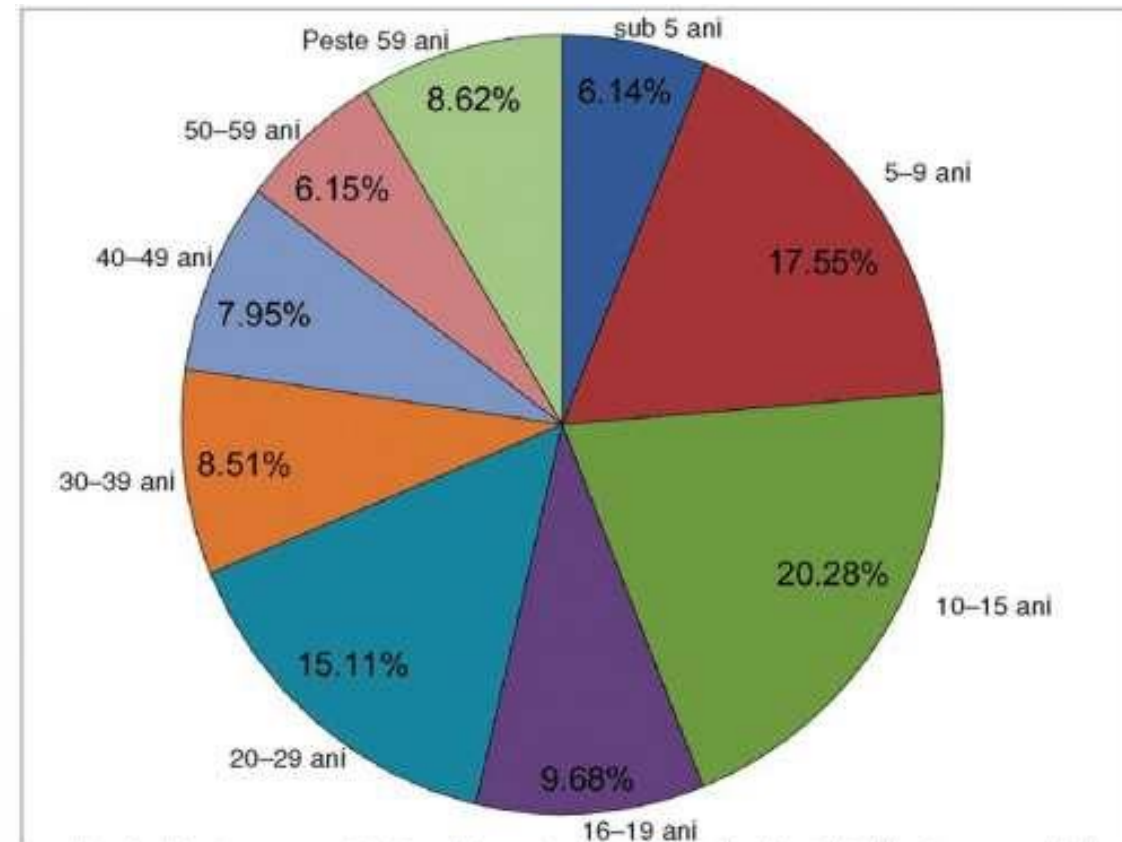


Fig. 1 – Pentru un număr tot mai important de pacienți, debutul bolii este semnalat la vârsta adultă (după ESID)

Confirmarea genetică este esențială pentru un diagnostic de certitudine.
Circa 70-90% dintre pacienții cu IDP rămân nediagnosticsați.

10 semne sugestive pentru IDP

Copil

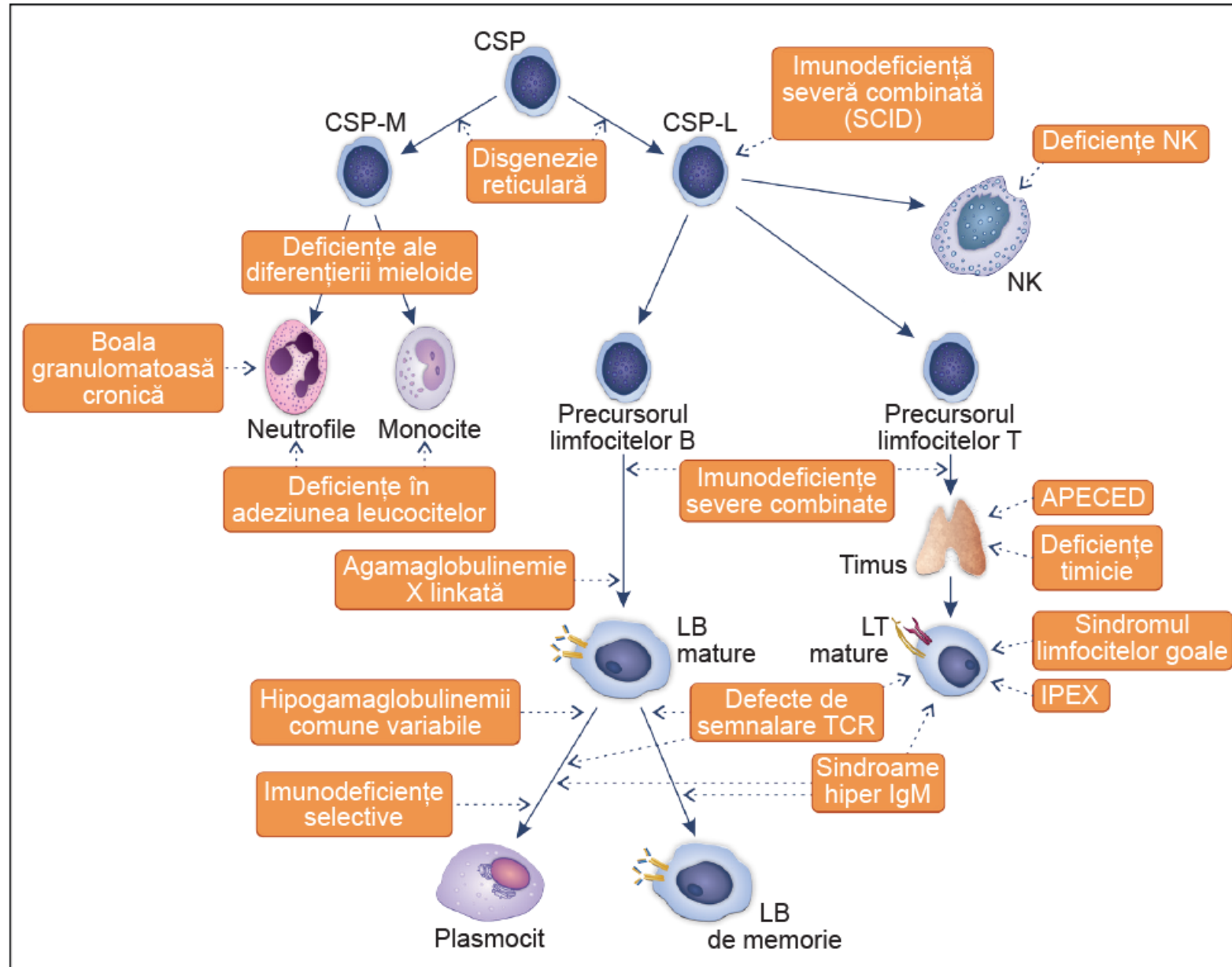
1. > 4 otite in decurs de 1 an
2. > 2 sinuzite severe in decurs de 1 an
3. > 2 luni de antibioticoterapie orală cu efect redus
4. > 2 pneumonii in decurs de 1 an
5. falimentul cresterii
6. abcese cutanate recurente, profunde sau viscerale
7. afte bucale persistente sau micoza cutanata persistenta
8. necesarul de antibiotice intravenoase pentru vindecarea infectiilor
9. > 2 infectii profunde, inclusiv septicemie
10. istoric familial de IDP

Adult

1. > 2 otite in decurs de 1 an;
2. > 2 sinuzite severe in decurs de 1 an, în absența alergiei;
3. > 1 pneumonie in decurs de 1 an, mai mulți ani consecutiv;
4. Diaree cronică cu scădere ponderală;
5. Infecții virale recurente (răceli, herpes, nevi, condiloame);
6. Doze mari de antibiotice intravenoase pentru vindecarea infectiilor;
7. Abcese cutanate recurente, profunde sau viscerale;
8. Infecții fungice persistente;
9. Infecții cu germeni oportuniști;
10. Istoric familial de IDP.

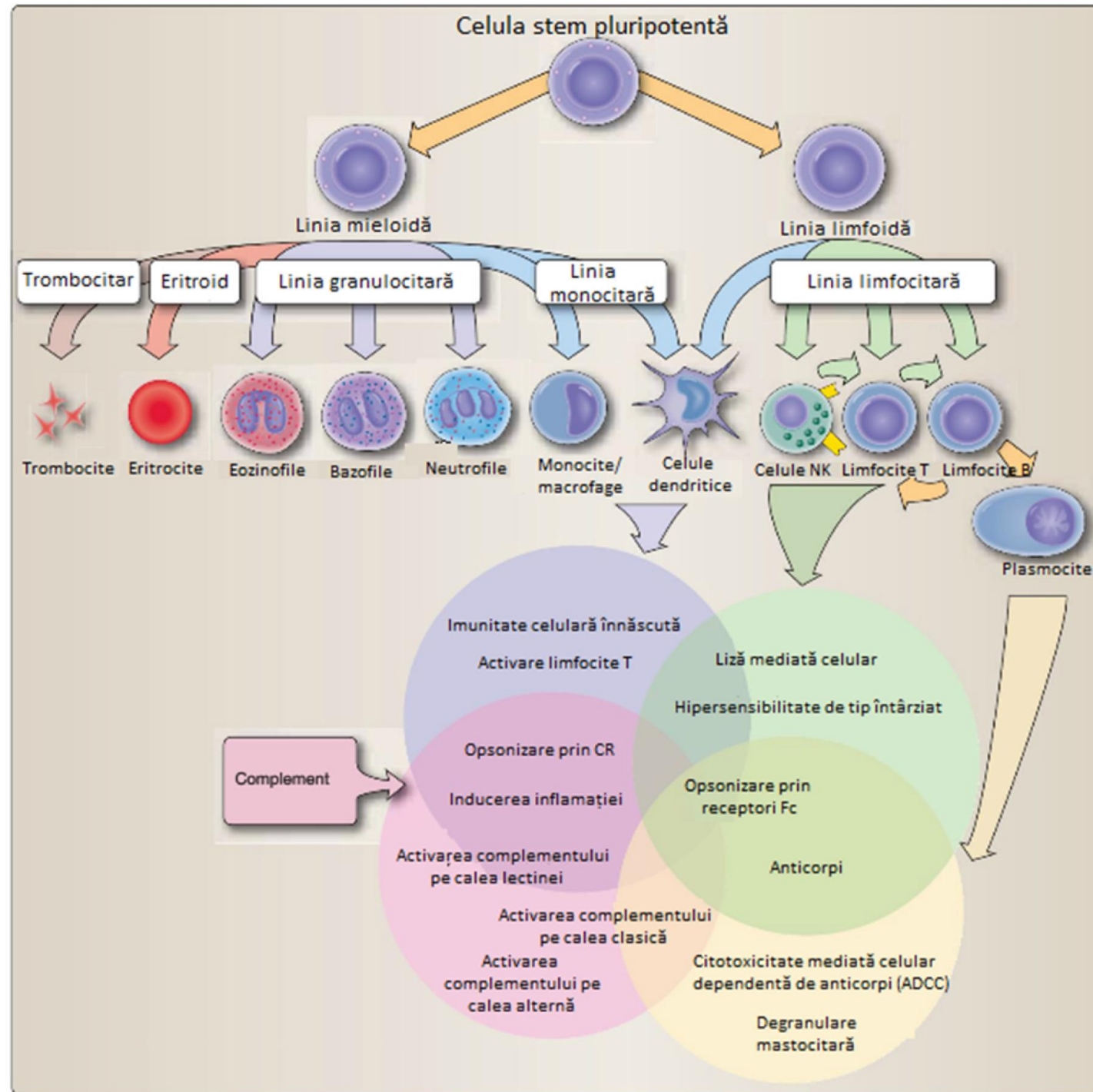
Clasificarea imunodeficiențelor primare

- A. Defecte ale celulelor stem
- B. Defectele ale limfocitelor T
- C. Defecte ale limfocitelor B
- D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK
- E. Defecte în sistemul complement



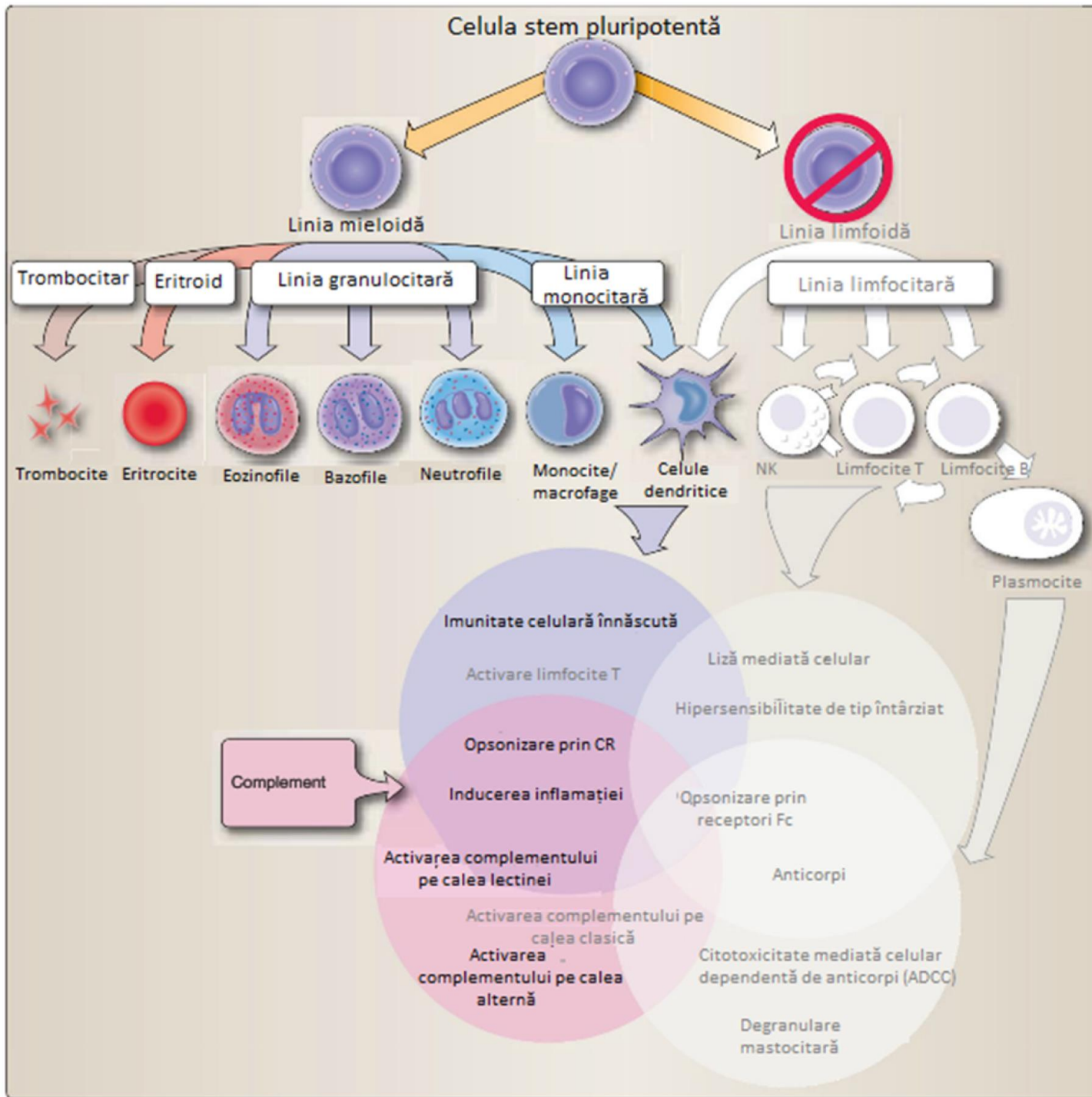
A. Defecte ale celulelor stem

- Celulele stem pluripotente generează liniile granulocitare, eritroidă, trombocitară, monocitară și limfocitară
- Aceste celule trec prin 2 migrări succesive:
 - **ficatul fetal** (dezvoltarea embrionară și fetală)
 - **măduva osoasă hematogenă** (înainte de naștere)



A. Defecte ale celulelor stem

- Defectele celulelor stem din linia limfoidă (care dau naștere atât LT, cât și LB) → → **absența funcției LT și LB**
- Răspunsul imun celular și producția de imunoglobuline sunt **reduse / absente**

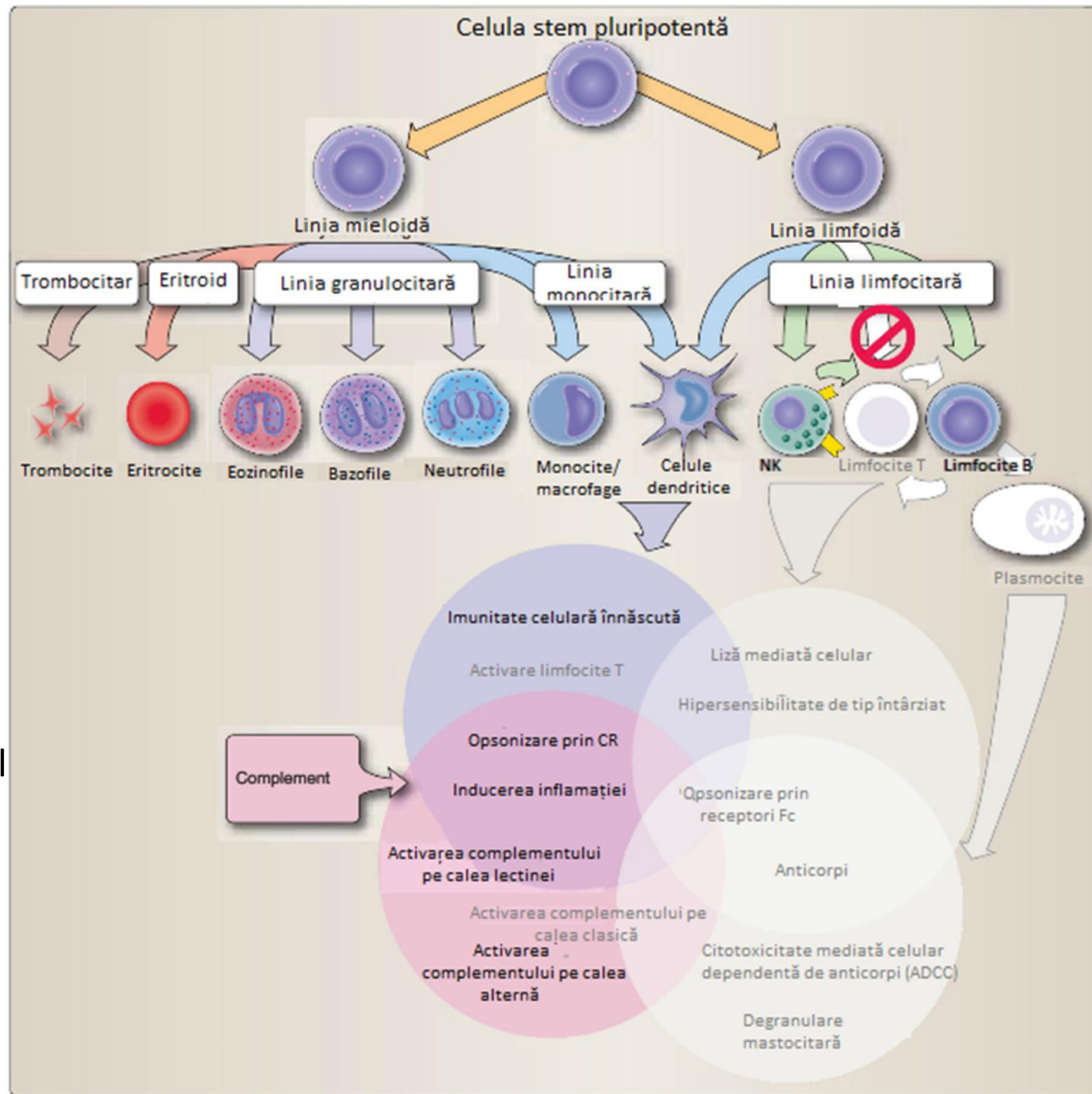


A. Defecte ale celulelor stem

Afecțiune	Genetică	Consecințe
Deficit de adenzin dezaminază (ADA)	Autozomal recesivă; cr. 20; gena ADA	Susceptibilitate ↑ la infecții; metabolism purinic blocat; ↓ funcției și nr. limfocitelor T și B datorită metaboliților toxici; scăderea nivelului de imunoglobuline
Imunodeficiențe cu ataxie-teleangiectazie	Autozomal recesivă; cr. 11; gena ATM	Susceptibilitate ↑ la infecții; infecții sino-pulmonare frecvente; afectarea reparării ADN; ↓ nr. și funcției limfocitelor T; ↓ nivelului de Ig (IgG, IgA și IgE); nr. normal de limfocite B; prezența autoanticorpilor și anomalii cromozomiale frecvente
Deficit de fosforilază a nucleozidelor purinice	Autozomal recesivă; cr. 14; gena NP	Susceptibilitate ↑ la infecții; metabolism purinic blocat; ↓ nr. de limfocite T; ↓ nivelului de Ig datorită ↓ Th
Imunodeficiență severă combinată (SCID)	Autozomal recesivă, X-lincată; cr. 11, X, 14; gene: RAG, IL2RG, JAK3	În funcție de gena implicată
Sindrom Wiskott-Aldrich	Recesiv X-lincată; cr. X; gena WAS	Susceptibilitate ↑ la infecții, mai ales la S. aureus în copilărie; ↓ funcției și nr. limfocitelor T și B; ↓ nivelului de Ig; PLT anormale și nr. ↓

B. Defecte ale limfocitelor T

- Imunodeficiențele primare ale LT →
↓ nr. LT și ↓ funcției
- LT sunt esențiale pentru activarea LB → →
anomalii ale nr. de LB și ale producției de Ig
- Răspunsul DTH este responsabil de eliminarea
fungilor → infecții fungice recurente
- Alte tipuri de imunodeficiențe care afectează
limfocitele T sunt cele induse de mutații la nivelul
celulelor care sunt implicate în dezvoltarea /
activarea LT



B. Defecte ale limfocitelor T

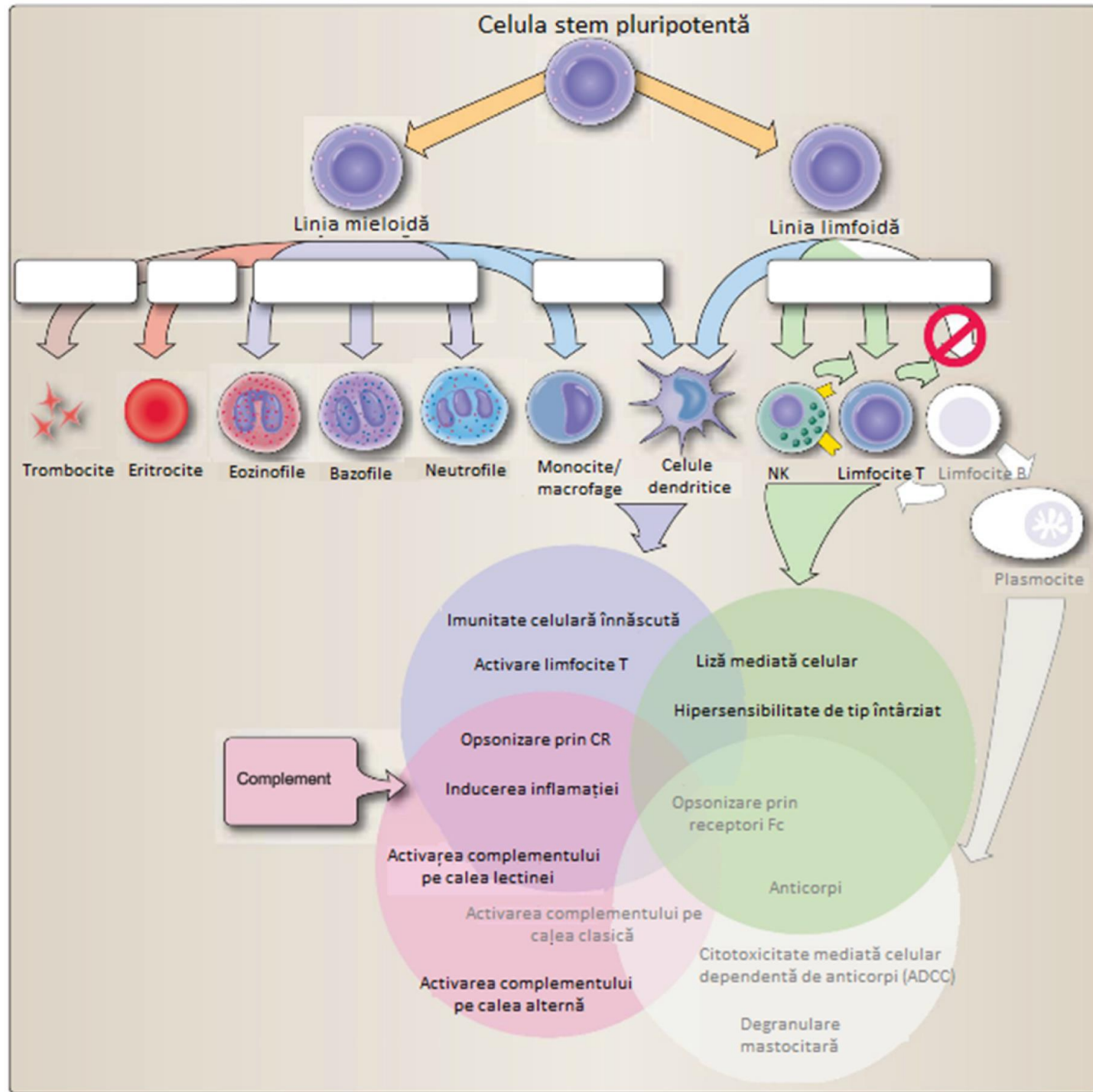
Afecțiune	Genetică	Consecințe
Deficit de CD3	Autozomal recesivă; cr. 11; gene: CD3G sau CD3E	Susceptibilitate ↑ la infecții; defecte ale proteinelor CD3 γ sau CD3 ϵ ; efecte variabile asupra funcției limfocitelor T
Sindromul DiGeorge	Autozomal dominant sau spontan; cr. 22; gena ATM	Susceptibilitate ↑ la infecții; infecții sino-pulmonare frecvente; afectarea reparării ADN; ↓ nr. și funcției limfocitelor T; ↓ nivelului de Ig (IgG, IgA și IgE); nr. normal de limfocite B; prezența autoanticorpilor și anomalii cromozomiale frecvente
Deficit de fosforilază a nucleozidelor purinice	Autozomal recesivă; cr. 14; gena NP	Susceptibilitate ↑ la infecții; metabolism purinic blocat; ↓ nr. de limfocite T; ↓ nivelului de Ig datorită ↓ Th
Deficit de MHC clasa II	Autozomal recesivă; cr. 16 sau 1; gene: CIITA, RFX5	↑ susceptibilității la infecții; semnalizarea intracelulară ↓; nr. ↓ de LTh; nivel de Ig ↓
Deficit de TAP1 sau TAP2	Autozomal recesivă; cr. 6; gene: TAP1 sau TAP2	Susceptibilitate ↑ la infecții virale și la unele bacterii intracelulare; prezentare antigenică și expresie MHC clasa I ↓; ↓ nr. și funcției CTL

C. Defecte ale limfocitelor B

Imunodeficiențele primare ale LB datorate defectelor genetice → → responsabile de 80% dintre imunodeficiențele primare

Este afectat nr. de Imunoglobuline, dar nu întotdeauna și nr. de LB

LT sunt normale ca nr. și funcție



C. Defecte ale limfocitelor B

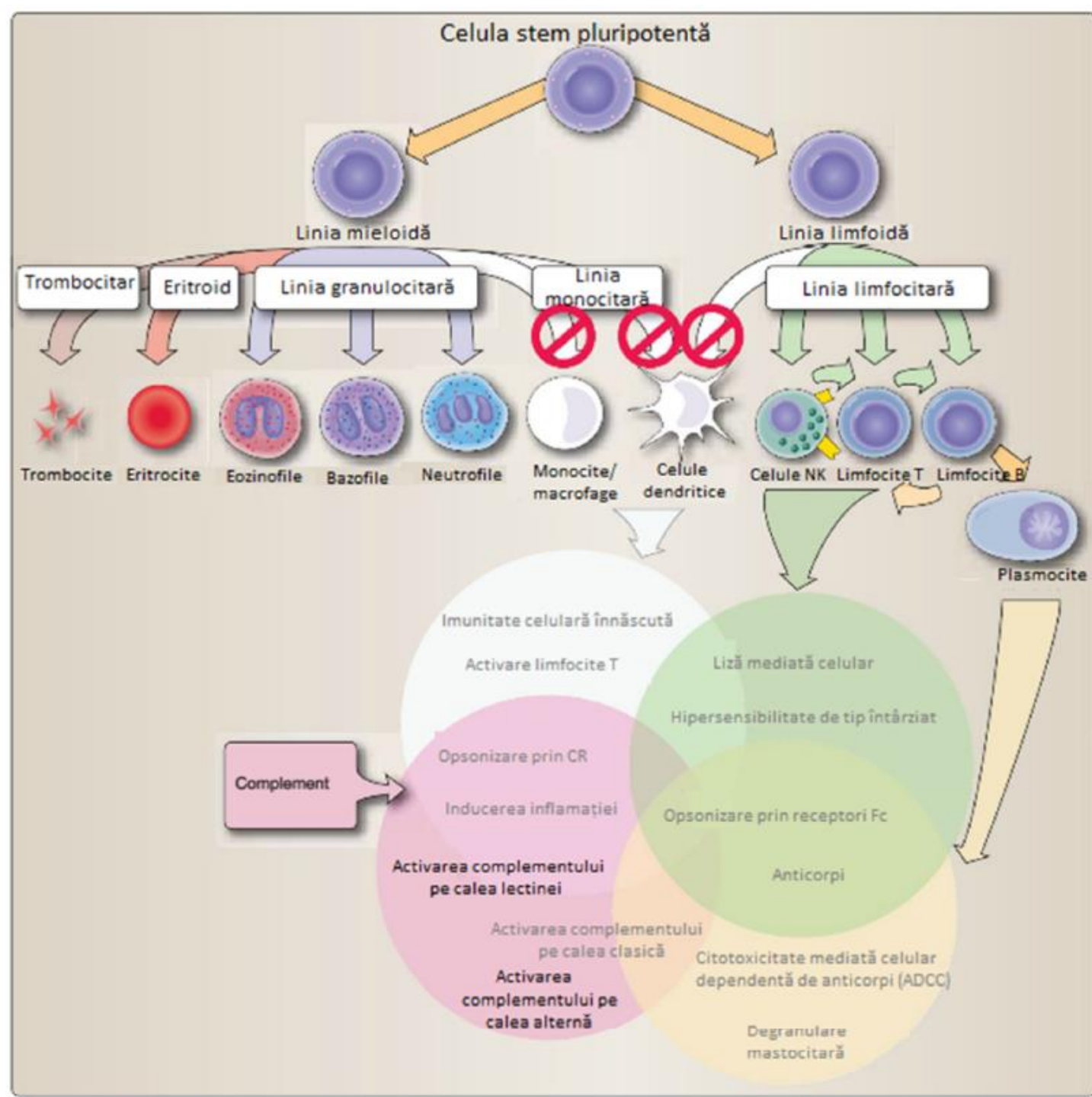
Afecțiune	Genetică	Consecințe
Agamaglobulinemia autozomal recesivă	Autozomal recesivă; diferiți cr.; diferite gene	Susceptibilitate ↑ la infecții; incapacitate de diferențiere a LB
Agamaglobulinemia X-linkată (Bruton)	Recesiv X-linkată; cr. X; gena: BTX	Susceptibilitate ↑ la infecții; susceptibilitate ↑ la bacterii încapsulate (H. influenzae, stafilococi și streptococi); ↓ severă a nr. de LB și a concentrație de Ig
Imunodeficiența comună variabilă (CVI/CVID)	Forme multiple, cauză necunoscută	Susceptibilitate ↑ la infecții piogenice; simptome variabile; diferite izotipuri de Ig reduse/absente
Imunodeficiența cu hiper-IgM	Recesiv X-linkată; Autozomal recesivă; cr. X; gene: CD40 ligand/CD154	↑ susceptibilității la infecții piogenice; incapacitatea LB de a face schimbarea de clasă sau hipermutații somatice; IgM ↑; IgG, IgA și IgE ↓/absente
Deficit selectiv de IgA	Forme multiple; cr. variabili; gene multiple	Susceptibilitate ↑ la infecții cu bacterii piogenice la pacienții cu deficit suplimentar al IgG2; LB care exprimă IgA ↓/absente; afecțiuni alergice sau autoimune frecvente

D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK

Fagocitele și celulele NK au rol cheie în sistemul imun înnăscut și dobândit

Defectele lor afectează 2 dintre funcțiile majore ale acestor celule:

- ↓ capacitatea de a omorî microbii
- ↓ interacțiunea cu alte tipuri celulare



D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK

Afecțiune	Genetică	Consecințe
Sindrom Chediak-Higashi	Autozomal recesivă; cr. 1; gena LYST	Susceptibilitate ↑ la infecții datorate bacteriilor piogenice; incapacitate de fuzionare a lizozomilor și fagolizozomilor datorită defectelor organelor membranare; capacitate ↓ de a ucide microbii internalizați; funcții ↓ celulelor NK și LT; albinism ocular și tegumentar și alte defecte ale organelor membranare; granule gigantice la nivelul neutrofilelor și altor celule
Boala cronică granulomatoasă (CGD)	Recesiv X-linkată; cr. X; gena: CYBB-gp91phox Autozomal recesivă; cr. 7,1,16; gene: NCF1, NCF2, CYBA	Susceptibilitate ↑ la infecții, în special la S. aureus, Salmonella enteric, S. typhimurium, Serratia marcescens; sunt afectate macrofagele și neutrofilele; incapacitatea de a produce metaboliți de superoxid
Deficit de IFN-γ receptor	Autozomal recesivă; cr. 6; gena: IFNGR1	Susceptibilitate ↑ la infecții cu micobacterii; sunt afectate macrofagele, neutrofilele, celulele NK și LTh1
Defect de adeziune leucocitară 1 și 2 (LAD-1 și LAD-2)	Autozomal recesivă; cr. 21 și 11; gene: ITGB2 = CD18 și Transporterul de fucoză GDP	↑ susceptibilității la infecții bacteriene recurente; abcese nevindecabile; defecte ale capacității de aderare la endoteliu și ale chemotaxiei pentru macrofage, neutrofile și NK; induce apariția grupului sanguin Bombay. ↓/absente

E. Defecte în sistemul complement

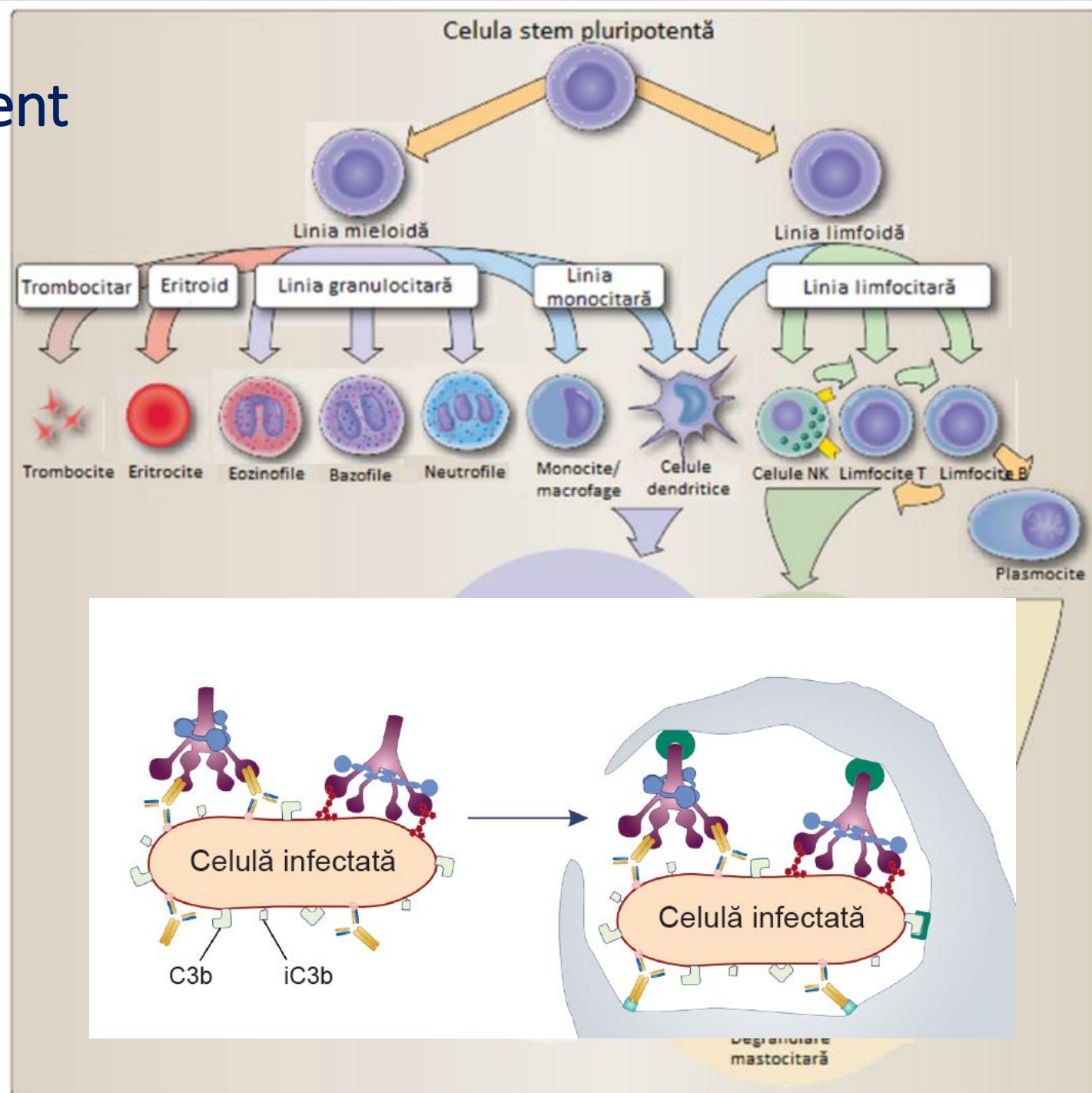
Defectele în sistemul complement pot afecta atât răspunsul imun înnăscut, cât și cel dobândit

Creșterea susceptibilității la infecții

Risc de boli autoimune

Defectele căii clasice (cu excepția C3) nu sunt asociate cu susceptibilitate crescută a infecției (cu excepția bacteriilor încapsulate)

Defectele de C3 → infecții recurente și boli imune mediate de complexe imune



E. Defecte în sistemul complement

Afecțiune	Genetică	Consecințe
Deficit de C1	Autozomal recesivă; cr. 1; gena LYST	Incidență ↑ a infecțiilor; sindroame lupus-like (hipersensibilitate tip III); capacitate ↓ de îndepărtare a complexelor imune
Deficit de C3	Autozomal recesivă; cr. 19; gena: C3	Infecții piogenice recurente; opsonizare redusă
Deficit de C5-C9	Autozomal recesivă; cr. 9, 5,2	Susceptibilitate ↑ la infecții cu Neisseria; incapacitatea de a forma MAC; sindroame SLE-like
Angioedemul ereditar	Autozomal dominantă; cr. 11; gena: SERPING1 (inhibitor C1)	Activare spontană excesivă a căii clasice de activare a complementului, care induce inflamație locală; edem traheal și bronșic care poate fi fatal
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă	Recesiv X-lincată; cr. X; gena: PIGA	Deficit de sinteză a fosfatidilinozitolglican (PIG); absența PIG împiedică fixarea DAF și CD59 pe membrana celulelor țintă; incapacitatea de a distruge complexe complementului; liză excesivă a hematiilor
Deficit de properdină (factor P)	Recesiv X-lincată; cr. X; gena: PFC	Susceptibilitate ↑ la infecții cu Neisseria; afectarea căii alterne; stabilitate ↓ a convertazei C3bBb pe suprafața microbilor

Imunodeficiențe secundare

- IDS - cauza cunoscuta
- Cea mai frecventa cauza IDS?

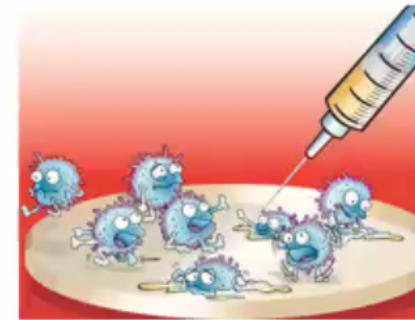
- Manifestările clinice ale IDS:
 - ✓ susceptibilitatea crescută la infecții
 - ✓ durata prelungită a infecțiilor
 - ✓ complicații neobișnuite asociate infecțiilor
 - ✓ infecții cu germeni oportuniști

Malnutriția



Imunodeficiențe secundare unor boli

- viroze
 - gripa
 - rujeola
 - varicela
 - HIV/SIDA
 - malnutritie
 - leucemii, limfoame
 - cancere
- } vaccinuri disponibile



Imunodeficiențe secundare iatrogene

- corticosteroizi
 - prednison
 - perdnisolon
 - dexametazona
 - hidrocortizon (HHC)
 - metil prednisolon
- imunosupresoare
 - azatioprina
 - metotrexat
 - ciclosporina
 - micofenolat mofetil
- citostatice

IDS Infecții

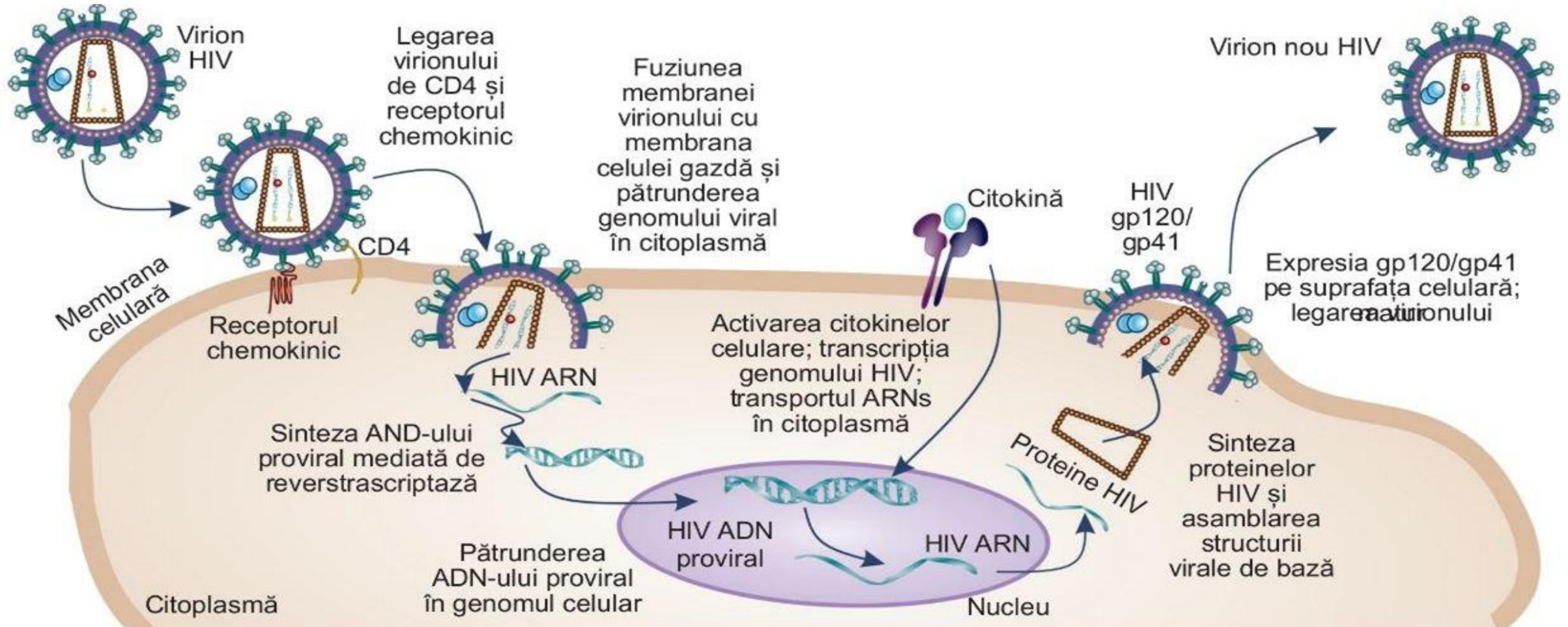
Mecanisme de evaziune ale agenților patogeni

- Secreția de enzime care distrug imunoglobulinele locale și componentele complementului
- Protecție împotriva fagocitozei prin inhibarea unor activități fagocitare importante: fuzionarea fagozomului cu lizozomul; sinteza și eliberarea de molecule microbicide; prezentarea peptidelor de către moleculele MHC
- Infectarea unor celule self nedetectabile de către sistemul imun (nu exprimă MHC - eritrocite)
- Inhibarea limfocitelor T naive de a se transforma spre Th1 sau Th2

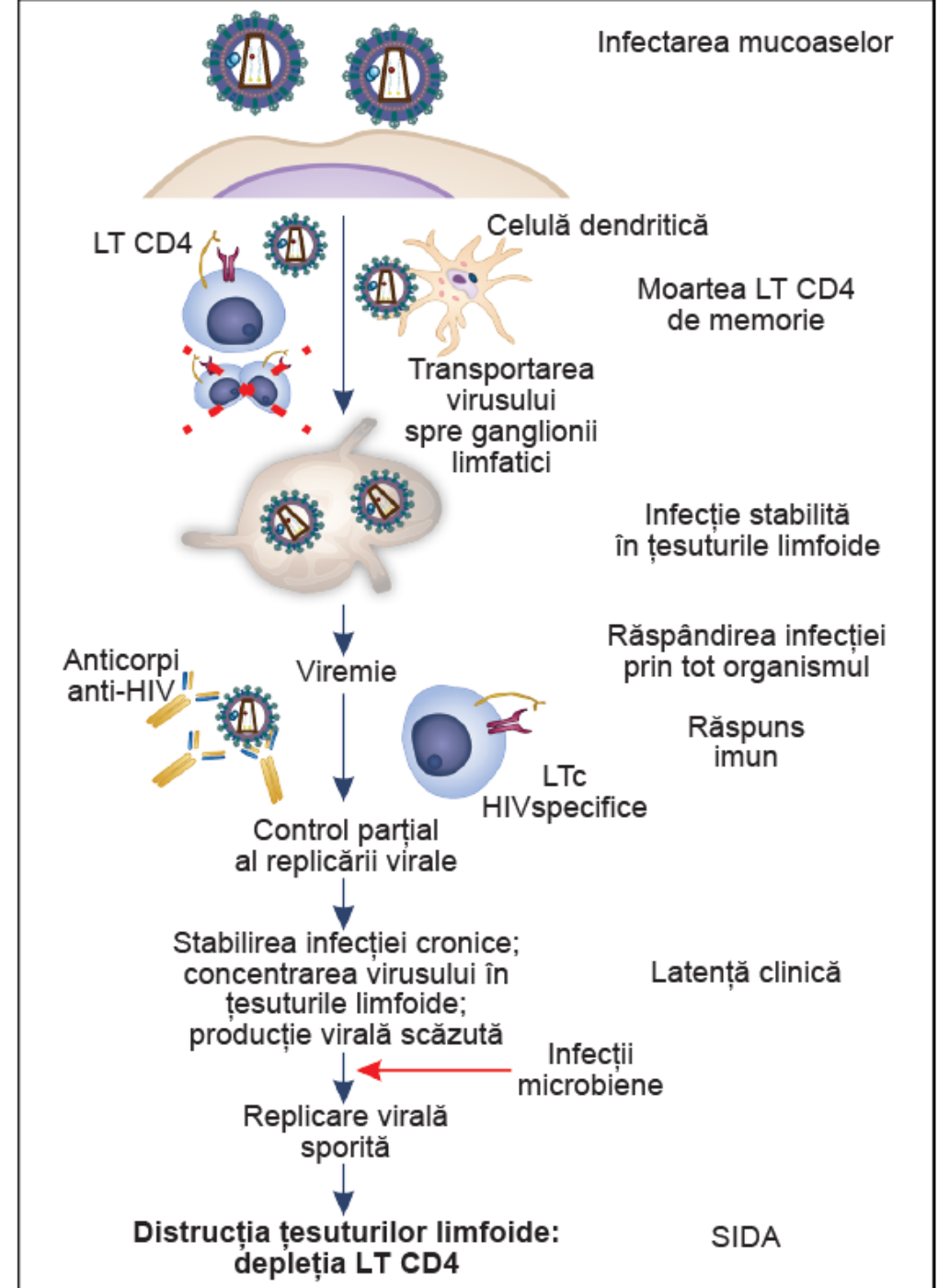
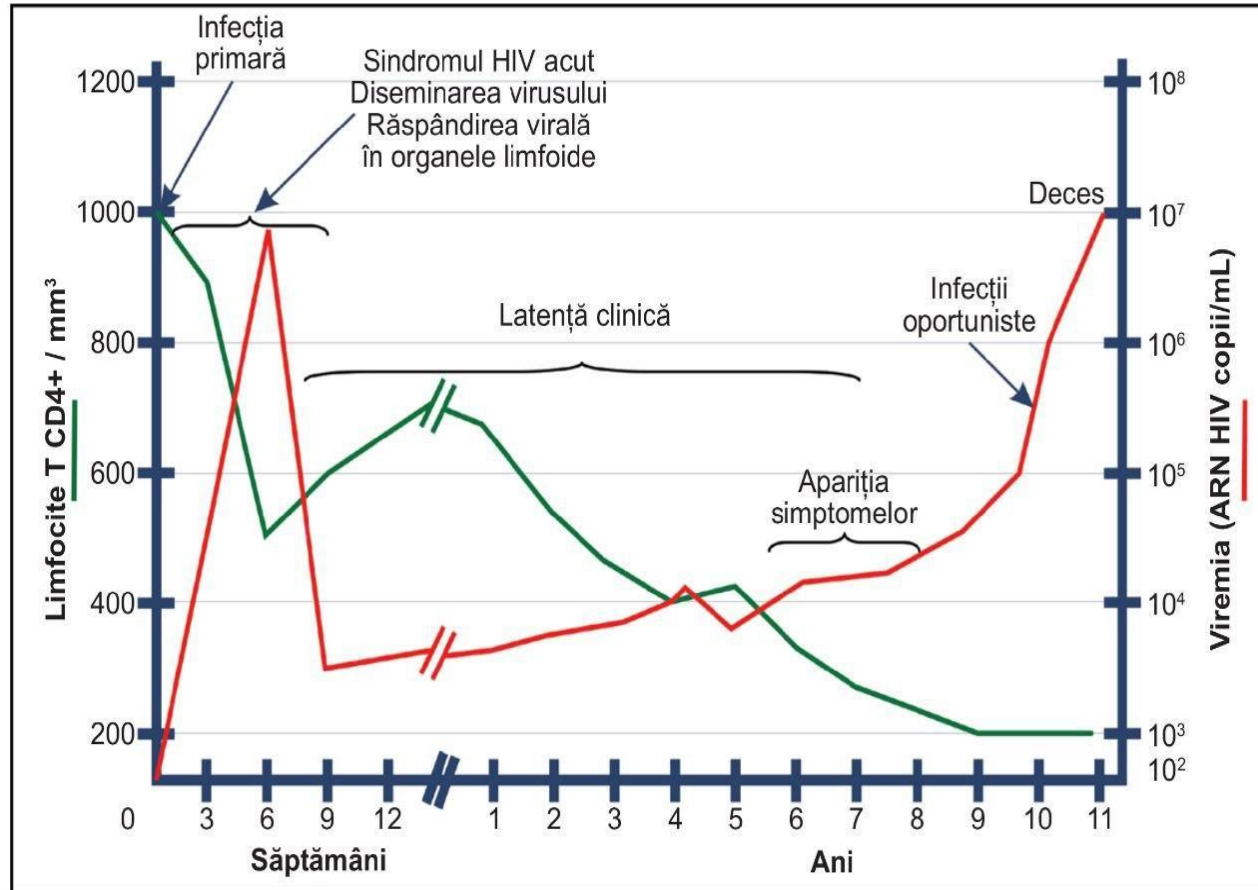
Infecția HIV (virusul imunodeficienței umane)

- HIV = lentivirus RNA monocatenar (RNAss)
- **Transmitere:** sânge, spermă, secreții vaginale, lapte matern
- 30 milioane de oameni sunt infectați cu virusul HIV în prezent la nivel global
- 25 milioane de oameni au murit de SIDA din 1981 (descrierea primelor cazuri) până în prezent
- **Tipuri:**
- HIV-2 (endemic în Africa de Vest, mai puțin patogenic) și HIV-1 (cu mai multe subclase, notate A - K)
- **Infectează limfocitele T CD4+, macrofage CD4+, celule dendritice**
- Distruge limfocitele T CD4+, ducând la apariția SIDA (sindromul de imunodeficiență dobândită)
- Poate infecta și distruge monocitele și limfocitele T CD8+ pe măsură ce boala progresează
- Duce la scăderea răspunsului imun celular și umoral și creșterea susceptibilității la infecții oportuniste

Structura și ciclul de viață HIV



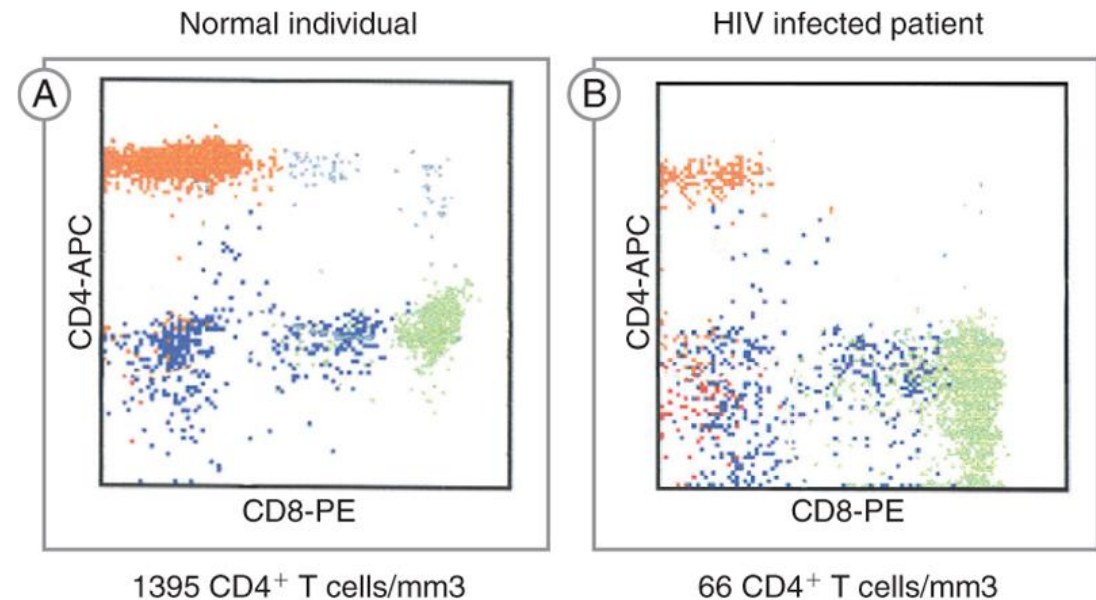
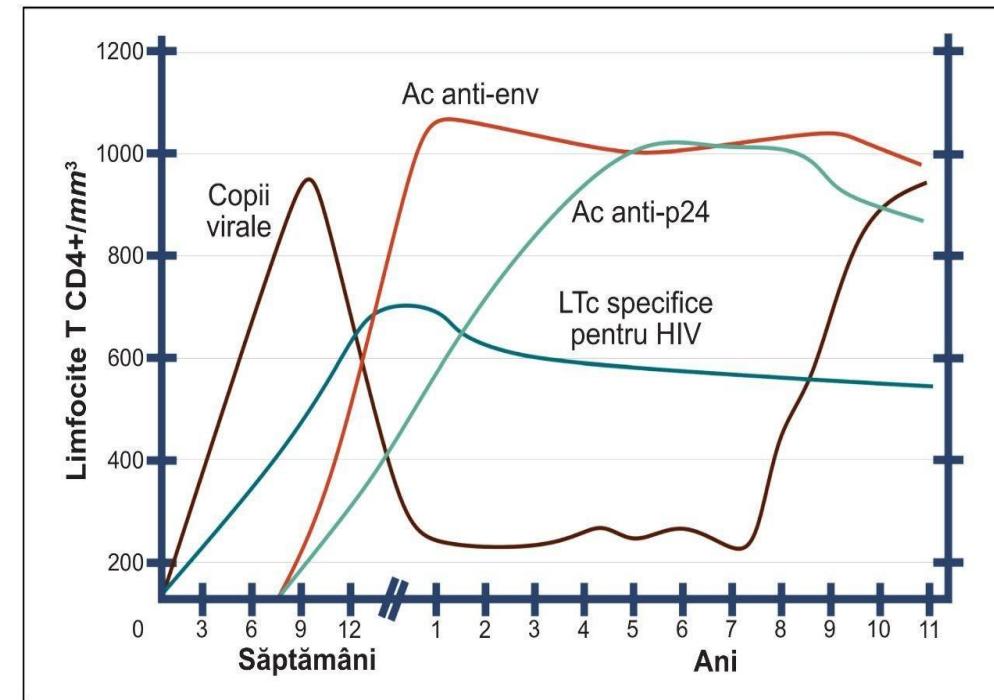
Evoluția infecției HIV



Răspunsul imun anti-HIV

Diagnosticul infecției cu HIV

- **ELISA** pentru gp41 (suprafață) și p24 (proteina core),
- **Westernblot** (confirmare) - detectarea anticorpilor anti-HIV (la 2-3 luni de la infecția inițială);
- CDC recomandă ca testele să fie + pentru cel puțin 2 dintre proteine, pentru a ↓ rezultatele fals pozitive – p24 și gp41 sau gp120 / gp160 (precursor al gp41 și gp120)
- **Flowcitometrie** – nr. ↓ limfocite T CD4+



CATEGORII IMUNOLOGICE/CLINICE ALE INFECȚIEI HIV

Tabelul 11.10

CATEGORII IMUNOLOGICE/CLINICE ALE INFECȚIEI HIV

Categorii imunologice (CD4)	Categorii clinice		
	A asimptomatic APG sau infecție HIV acută	B simptomatic (non-A, non-C)	C boli definatorii pentru SIDA
< 500 celule/mm ³ (>29%)	A1	B1	C1*
200-499 celule/mm ³ (14-28%)	A2	B2	C2*
< 200 celule/mm ³ (<14%)	A3*	B3*	C3*
*Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiția cazului de SIDA la adolescenții și adulții HIV pozitivi			

CLASIFICAREA CDC A INFECȚIEI HIV LA ADULȚI - CATEGORII CLINICE

Categoria A cuprinde una sau mai multe din următoarele condiții apărute la persoane cu infecție HIV documentată:

- infecția HIV asimptomatică
- adenopatie persistentă generalizată
- infecție HIV acută (primară)
- hepatomegalie
- infecții persistente ale căilor respiratorii superioare
- manifestări cutanate
- otită medie persistentă
- parotidită HIV
- splenomegalie

Categoria B cuprinde pacienții cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă nici una dintre manifestările clinice incluse în categoria C și care întrunesc cel puțin unul dintre următoarele criterii:

1) Manifestarea clinică este atribuită infecției HIV sau este un indiciu al deficitului imun celular, sau

2) Boala este apreciată de către medic ca fiind evolutivă sau necesită tratament necesar în infecția HIV

- angiomatoză bacilară
- abces pulmonar
- anemie
- boală inflamatorie pelvină (abcese tuboovariene)
- candidoză orofaringiană
- candidoză vulvovaginală (persistentă, recidivantă sau rezistentă la tratament)
- cardiomiopatie
- diaree cronică
- febră persistentă
- herpes Zoster
- HSV genital
- stomatită recurentă cu HSV
- infecție cu CMV
- leiomiiosarcom
- leukoplakia viloză
- listerioză
- meningită bacteriană
- neuropatie periferică
- pneumonie bacteriană
- purpură trombocitopenică idiopatică
- episod de sepsis

Categoria C include bolnavii cu manifestări definitorii pentru SIDA:

- candidoză esofagiană
- candidoză pulmonară
- retinită cu CMV
- criptocoză
- encefalopatie HIV
- HSV diseminat
- infecții bacteriene recurente
- leucoencefalopatie progresivă multifocală
- limfom non-Hodgkin
- limfom primar cerebral
- meningită bacteriană recurentă
- infecție diseminată cu *M. avium*
- infecție diseminată cu *M. tuberculosis*
- infecție extrapulmonară cu *M. tuberculosis*
- infecție pulmonară cu *M. tuberculosis*
- neoplazii
- pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*
- pneumonie bacteriană recurentă
- sarcomul Kaposi
- sepsis recurent
- cașexie
- toxoplasmoză cerebrală

Terapia HAARV

orientată către 5 momente cheie ale replicării virale:

- atașarea HIV la celula gazdă;
- fuziunea HIV cu celula gazdă;
- revers-transcrierea ARN-ului viral;
- integrarea ADN-ului proviral;
- formarea de proteine virale funcționale mediată de proteaza virală.

Terapia anti-retrovirală este inițiată când pacientul devine simptomatic sau când LT CD4+ scad sub 350/mm³

