Grup d'Immunodeficiències

IDP per dèficit d'anticossos

Pere Soler-Palacín

UPIIP-HUVH-VHIR-UAB

DES DE QUAN PARLEM D'IDP?

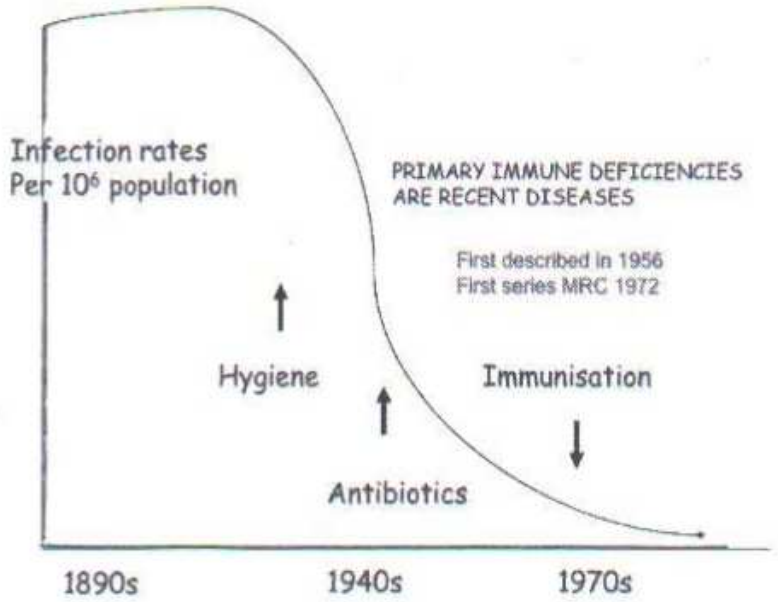
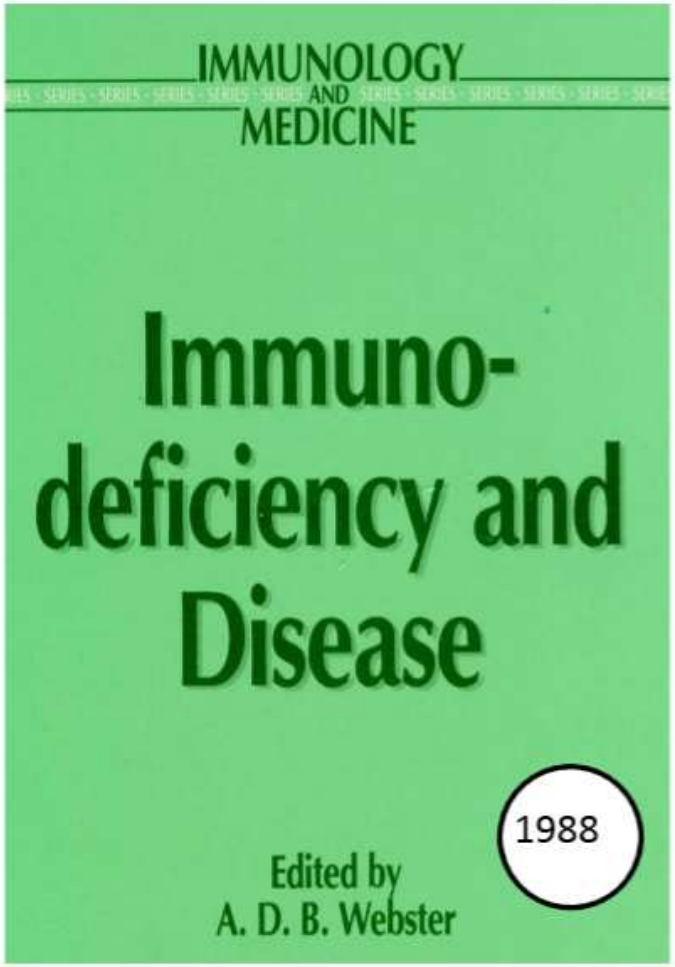


Fig. 2. Recognition of PID diseases in relation to medical advances. (Colours are visible in the online version of the article; http://dx.doi.org/10.3233/PPL-2011-0325)

Life expectancy has improved for Antibody deficient patients over

DES DE QUAN PARLEM D'IDP?



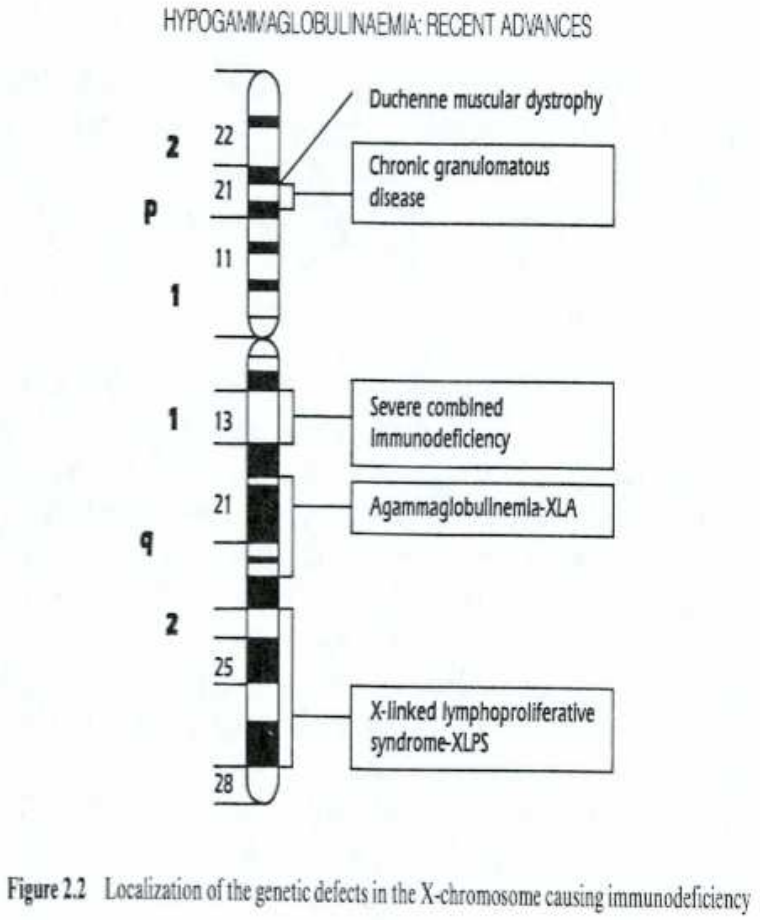


Figure 2.2 Localization of the genetic defects in the X-chromosome causing immunodeficiency

En 1993 es descriu el defecte genètic en l´ ALX, i la majoria dels defectes en d´atres IDP´s, s´ han descrit posteriorment

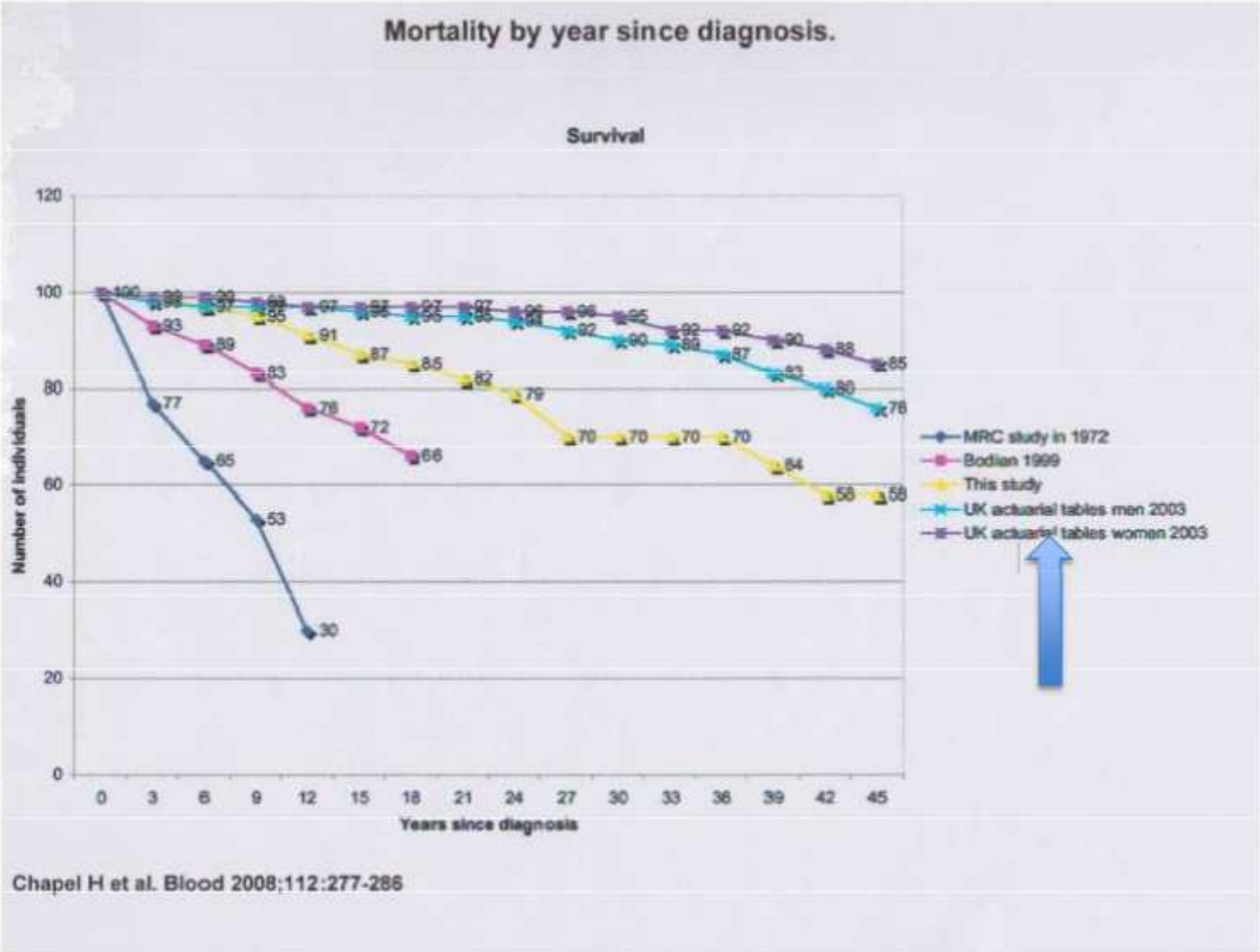
DES DE QUAN PARLEM D'IDP?

DES DE QUAN PARLEM D'IDP?

DES DE QUAN PARLEM D'IDP?

Vall d'Hebron
Hospitals

DES DE QUAN PARLEM D'IDP?



QUÈ SON LES IDP?

QUÈ SON LES IDP?

Grup de malalties de causa genètica

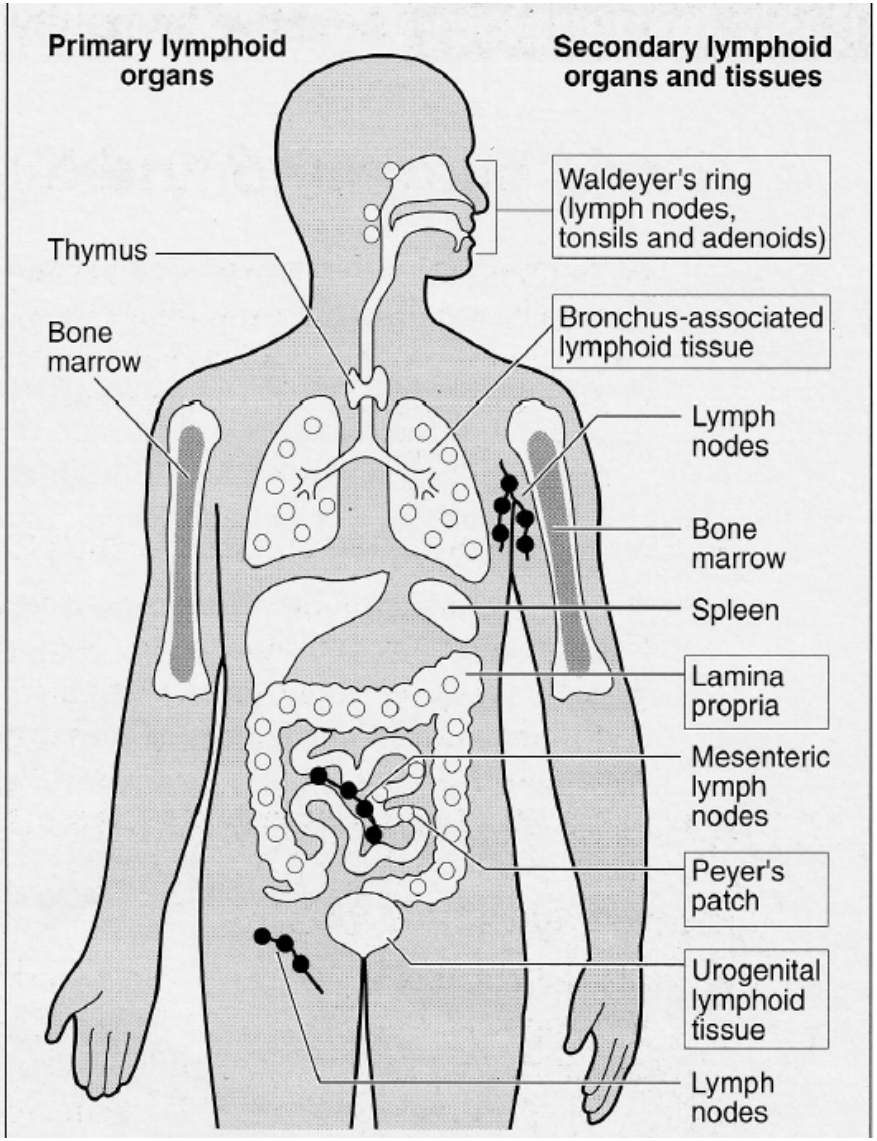
↓

Defecte **qualitatiu o quantitatiu** del sistema immunitari

↓

Alteració de les seves funcions
(sobretot la defensa contra les agressions externes)

QUÈ SON LES IDP?



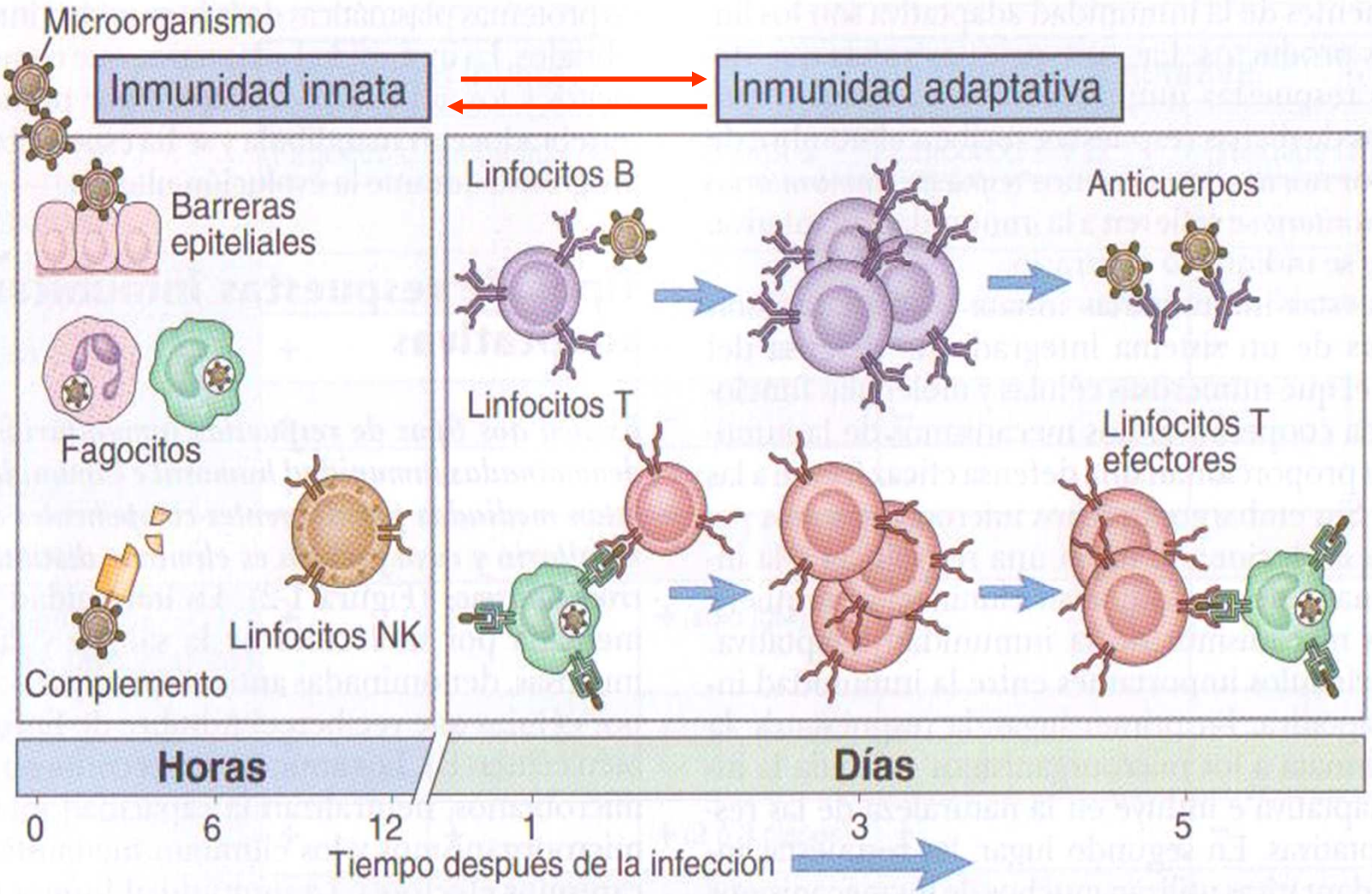
QUÈ SON LES IDP?

- Patogènia → Mutacions a gens que codifiquen certs components del sistema immunitari
- Sovint hereditàries (AR > X linked)
- Actualment > 120 defectes genètics associats a IDP
- 1 : 2000 RN vius
- Defectes humorals > 50% de les IDP
- Clínica: **INFECCIONS**
  Autoimmunitat
  Al·lèrgia
  Neoplàsies

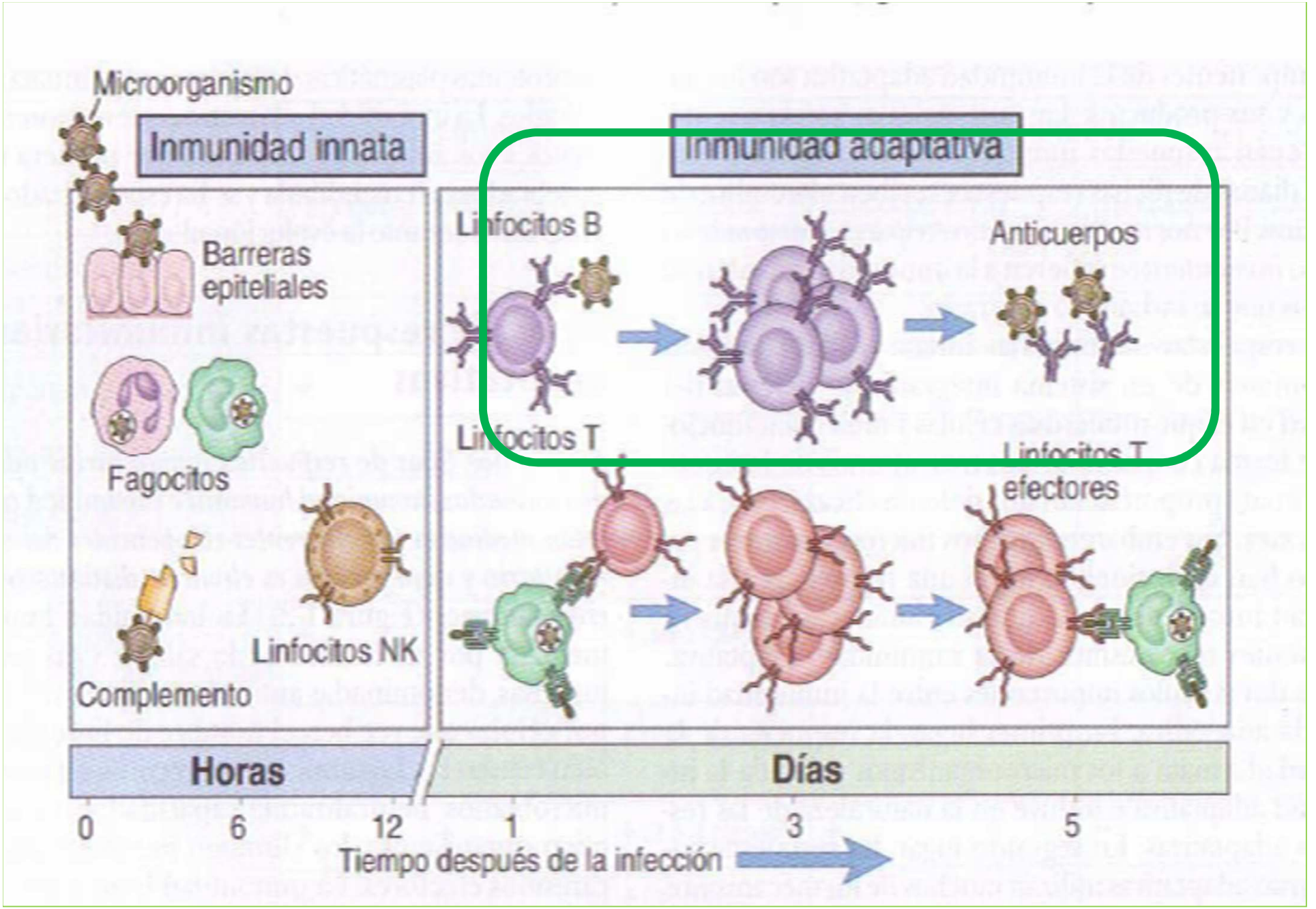
- ✓ Coneixements bàsics per a fer un diagnòstic i tractament precoç.

- ✓ Alt índex de sospita clínica.

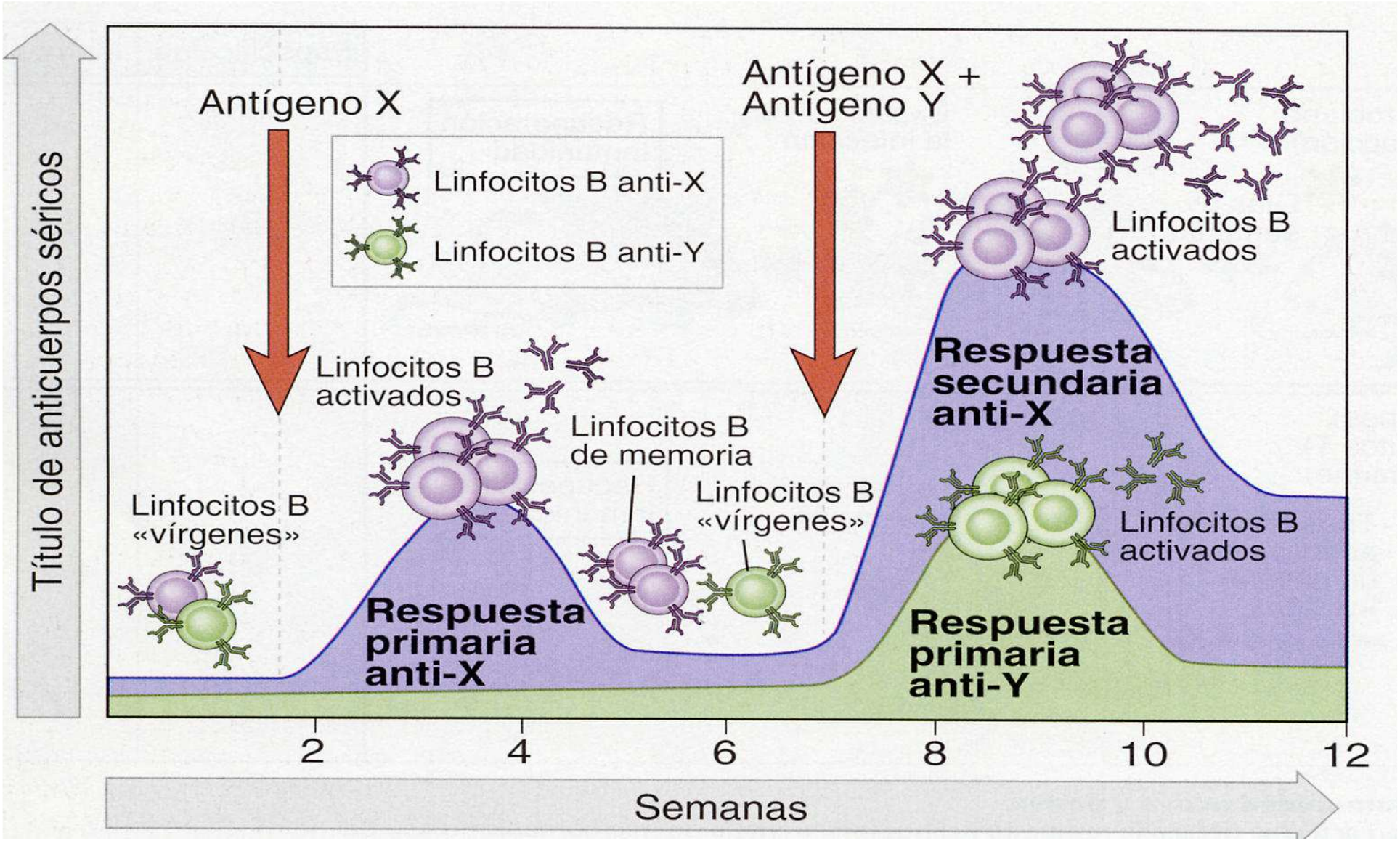
- ✓ Conèixer dades exploratòries / resultats de laboratori suggestius (i adaptats a l'edat del pacient).



Inmunologia celular y molecular. *K.Abbas Abul, H.Lichtman Andrew. 5ª Ed 2007*



Inmunologia celular y molecular. *K.Abbas Abul, H.Lichtman Andrew. 5ª Ed 2007*



La resposta d'anticossos front a un antigen és altament específica i es dóna en dues fases: primària i secundària (després d'un nou contacte), deixant :

memòria immunològica

2/3 pediàtrics!

Age groups:		2014	
●	Under 5 years	4.13%	(n=531)
●	5 - 9 years	18.23%	(n=2,345)
●	10 - 15 years	26.8%	(n=3,446)
●	16 - 19 years	13.06%	(n=1,680)
●	20 - 29 years	21.8%	(n=2,804)
●	30 - 39 years	12.12%	(n=1,558)
●	40 - 49 years	11.21%	(n=1,441)
●	50 - 59 years	9.61%	(n=1,236)
●	Over 59 years	14.07%	(n=1,810)

Immunitat al nen

- Edat
- Barreres anatòmiques immadures
- Timus
- Canvis en el número de limfòcits
- Canvis en la concentració d' Immunoglobulines.
- Complement
- Resposta adaptativa. Cèl·lules de memòria

Maduració immunitat en el nen

- Nadó:
  - IgG materna (menys en pretermes)
  - Poca IgA, IgM (excepte infeccions congènites)
- Lactant 3-6 mesos:
  - Caiguda catabòlica IgG
  - IgM segons infeccions.
- Escolar 6-8 anys:
  - Augment IgG fins xifres d'adult
  - IgG2 i IgA a partir 3-4 anys

Maduració immunitat en el nen

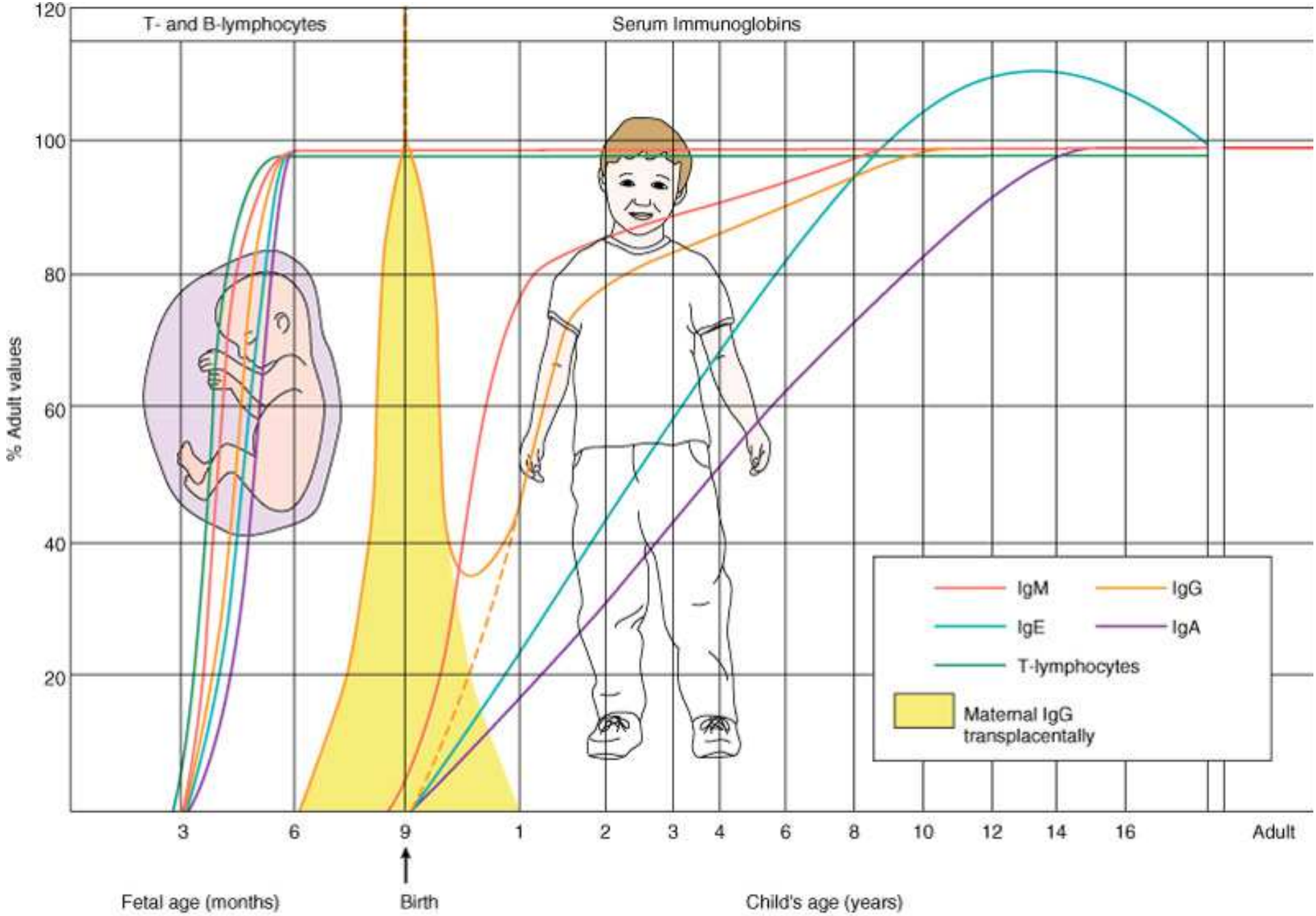
En el nadó –lactant:

- Limfòcits B augmentats i immadurs.
- Absència de cèl·lules de memòria
- Resposta a infeccions: IgM.
- Escassa producció IgA.
- Escassa producció Ac. Antipolisacàrids fins els 2-3 anys.

IgG materna

- Pas transplacentari d'IgG materna al final de la gestació (> 34 setmanes).
- Menor en prematurs: ID transitòria.
- Protecció els primers mesos
- Possible simptomatologia transitòria: neutropènia, plaquetopènia...lupus...

"Benefits and burden of the maternally-mediated immunological imprinting"
Lemke H et al . Autoimmu Rev 2009



Mosby items and derived items © 2006 by Mosby, Inc.

SUBPOBLACIONS LIMFOCITÀRIES*	9-15mesos	15-24mesos	2-5 anys	> 5 anys
Limfòcits totals	5.5 (2.6-10.4)	5.6 (2.7-11.9)	3.3 (1.7-6.9)	2.8 (1.1-5.9)
Limfòcits B CD19+	1.4 (0.6-2.7)	1.3 (0.6-3.1)	0.8 (0.2-2.1)	0.5 (0.2-1.6)
Limfòcits T CD3+	3.4 (1.6-6.7)	3.5 (1.4-8)	2.3 (0.9-4.5)	1.9 (0.7-4.2)
Limfòcits T CD4+	2.3 (1-4.6)	2.2 (0.9-5.5)	1.3 (0.5-2.4)	1 (0.3-2)
Limfòcits T CD8+	1.1 (0.4-2.1)	1.2 (0.4-2.3)	0.8 (0.3-1.6)	0.8 (0.3-1.8)
Relació CD4+/CD8+	2.4 (1.3-3.9)	1.9 (0.9-3.7)	1.6 (0.9-2.9)	1.2 (0.9-2.6)
Cèl·lules NK CD3-/CD16+56+	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.1-1.4)	0.4 (0.1-1)	0.3 (0.09-0.9)

* x 109 / L (mitjana i percentils 5 a 95)

Adaptat de Comans-Bitter et al.

Edat	IgG mg/dl	IgM mg/dl	IgA mg/dl	Ig TOTAL mg/dl
Nadó	1031 +/- 200	11 +/- 5	2 +/- 3	1044 +/- 201
1-3 mesos	430 +/- 119	30 +/- 11	21 +/- 13	481 +/- 127
4-6 mesos	427 +/- 186	43 +/- 17	28 +/- 18	498 +/- 204
7-12 mesos	661 +/- 219	54 +/- 17	37 +/- 18	752 +/- 242
13-24 mesos	762 +/- 209	58 +/- 23	50 +/- 24	870 +/- 242
25-36 mesos	892 +/- 183	61 +/- 19	71 +/- 37	1024 +/- 205
3-5 anys	929 +/- 228	56 +/- 18	93 +/- 27	1078 +/- 245
6-8 anys	923 +/- 256	65 +/- 25	124 +/- 45	1112 +/- 293
9-11 anys	1124 +/- 235	79 +/- 33	131 +/- 60	1334 +/- 254
12-16 anys	945 +/- 124	59 +/- 20	148 +/- 63	1153 +/- 169
Adults	1158 +/- 305	99 +/- 27	200 +/- 61	1457 +/- 353

Conley, Stiehm. Immunologic Disorders: General considerations. En: Immunologic Disorders in Infants and children. 4 ªedición. Philadelphia: Saunders; 1996.

Subclasses IgG

Edat	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
1 any	300-909	25-230	9-34	2-59
2 anys	377-939	40-303	15-96	2-48
3 anys	390-912	44-391	15-96	3-78
4-5 anys	404-918	44-315	16-91	3-53
6-7 anys	465-928	48-361	18-82	4-141
8-9 anys	514-1199	41-494	24-132	4-171
10-11 a.	523-1304	56-610	27-139	4-258
12-14 a.	522-1290	55-591	30-174	4-209
adults	526-1002	55-444	29-163	4-117

Acta Pediatrica Española,1992, vol 50 (4): 313.

Maduració immunitat en el nen

- Passen de 6-8 infeccions respiratòries a l'any i sovint GEA.
- En general són autolimitades i sense afectació de l'estat general.
- Gran influència de les escoles-bressol i els germans.
- Quan cal sospitar IDP?

Sospita IDP per dèficit d'Ac.

- Signes alarma i sospita d'IDP predomini Ac.
- Patrons clínics de les IDP
- Troballes laboratori
- Troballes Rx.
- Antecedents familiars

Vall d'Hebron
Hospitals

SIGNES D'ALERTA QUE HAN DE FER SOSPITAR UN DÈFICIT DEL SISTEMA IMMUNITARI

Què són les IDP?

Són un conjunt de malalties en les que s'altera la funció del Sistema Immunitari

- PODEN AFECTAR 1 DE CADA 2.000 PERSONES
- SÓN MALALTIES GENÈTIQUES
- NO TOTES SÓN HEREDITÀRIES, PERÒ POT HAVER MÉS D'UN CAS EN UNA MATEIXA FAMÍLIA
- UN DIAGNÒSTIC ACURAT I EL TRACTAMENT CORRECTE ÉS BÀSIC PER EVITAR COMPLICACIONS I MILLORAR LA QUALITAT DE VIDA DELS PACIENTS

1. Més de 2 sinusitis greus en menys d'un any

2. Més de 2 pneumònies confirmades radiològicament en menys d'un any

3. Infeccions de la pell greus i/o abscessos profunds recidivants

4. estancament o retard de pes i alçada malgrat una correcta alimentació

5. Dues o més infeccions greus

6. Més de 8 otitis greus en un any

7. Infeccions per fongs a la boca després del primer any de vida

8. Complicacions després de l'administració de vacunes i/o infeccions per microorganismes que normalment no provoquen malalties

9. Infeccions que no es curen amb els tractaments habituals i precisen l'administració d'antibiòtics intravenosos per eradicar-les

10. Antecedents familiars de malalties amb alteració del Sistema Immunitari

Amb el suport de:

Més informació:
www.acadip.org

ACADIP
ASSOCIACIÓ CATALANA DE DÈFICITS IMMUNITARIS PRIMARIS

SOSPITA D'IDP: Signes d'alarma (1)

1	≥ 8 OMA en un any
2	≥ 2 pneumònies (confirmades radiològicament) en un any
3	≥ 2 sinusitis en un any
4	≥ 2 infeccions teixits profunds en un any o de localització no habitual
5	Infeccions recurrents cutànies profundes o abscessos viscerals
6	Necessitat freqüent d'usar antibioteràpia endovenosa per a curar infeccions
7	Infeccions per organismes no habituals o oportunistes
8	Història familiar d'immunodeficiències o infeccions recurrents

SOSPITA D'IDP: Signes d'alarma (2)

9	Retard ponderoestatural
10	2 o més meningitis o infeccions greus
11	Fenòmens autoimmunes freqüents
12	Muguet o candidiasi cutània a un pacient de > 1 any
13	Trets dismòrfics associats a infeccions freqüents
14	Infeccions postvacunals a vacunes a virus vius
15	Retard en la caiguda del cordó umbilical (> 4 setmanes de vida)
16	Ig E > 2000 UI/L sense altra causa aparent (sobretot amb afectació cutània i infeccions de repetició)
17	Aftes orals recurrents
18	Febre amb sospita de periodicitat
19	Bronquièctasis sense causa aparent

IDP PREDOMINI Ac.

Cal pensar-hi quan:

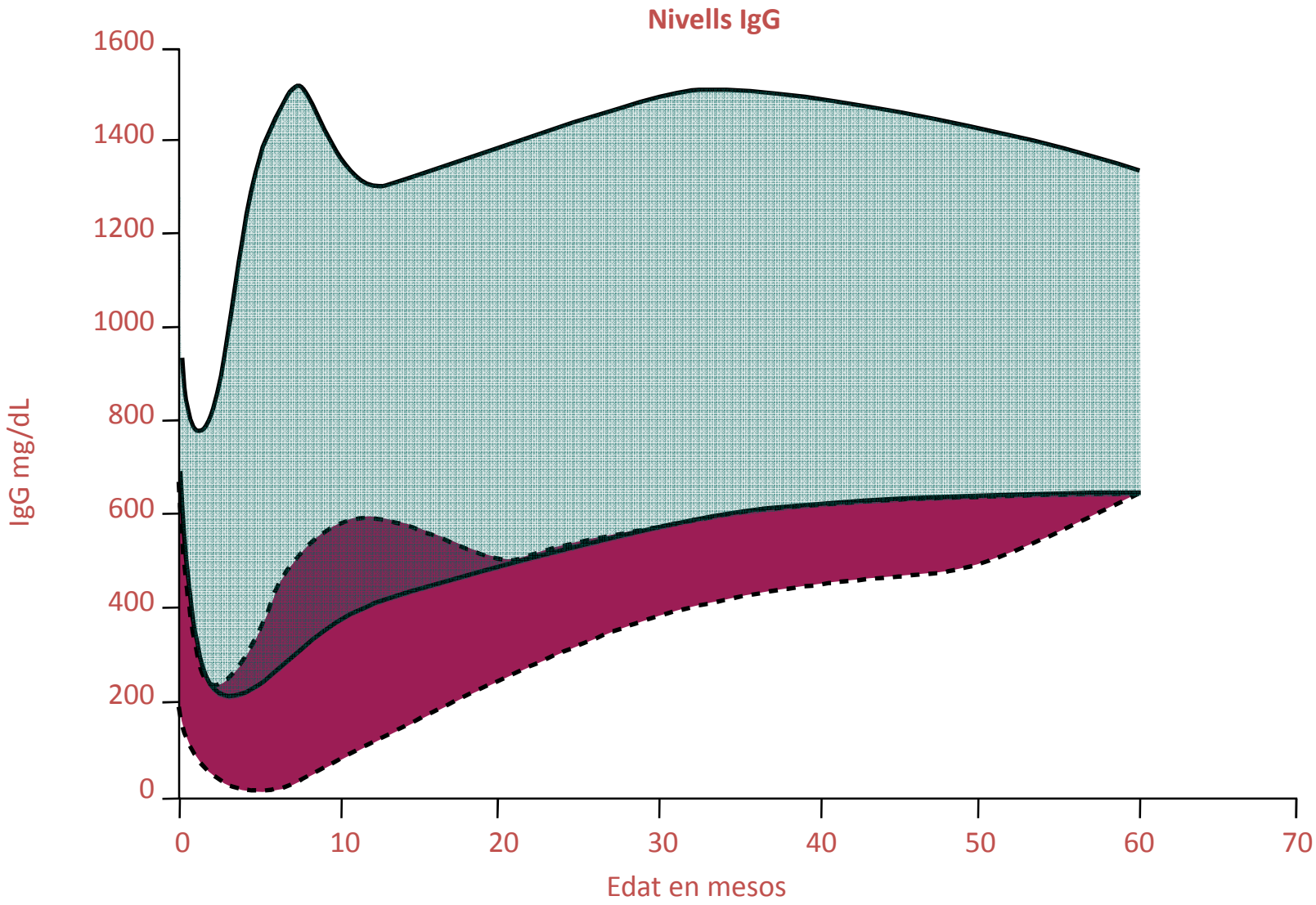
- Gèrmens habituals amb mala evolució.
- Necessitat d'antibiòtics +++
- Pot semblar procés al·lèrgic: asma, rinitis...
- Sense altres factors predisponents.
- Inici posterior als 4-6 mesos
- Hem descartat altres patologies

IDP per Dèficit d’Ac

ID transitòria de la infància

- Hipogammaglobulinèmia fisiològica als 5-6 mesos (IgG 250 mg/dl).
- Infeccions respiratòries de repetició.
- IgG baixa, IgA normal, IgM variable.
- Resposta a vacunes sovint conservada.
- Immunitat cel·lular normal.
- Resol abans dels 4 anys.
- No cal tractament GGEV.

Hipogammaglobulinèmia transitòria



Dèficit IgA

- Definició:

  IgA sèrica < 7 mg/dl en > 4 ANYS.

- Cal excloure:
  - Altres ID.
  - Infeccions congènites: CMV, Toxo.
  - Fàrmacs: anticonvulsivants, antimalàrics, sals d'or, sulfasalazina, D-penicilamina, ...
  - Malalties genètiques: AT, deleccions dels cromosomes 18, 22, 21 i 22.

Dèficit IgA selectiu

- És la més freqüent: 1/ 400-800 p.
- Sovint asimptomàtica.
- No indicat tractament.
- Cal seguiment ANUAL:
  - *Possible evolució a altres IDP*: IDVC, Dèficit subclasses IgG.
  - *Patologia associada*: Al·lèrgia, Autoimmunitat, Celiaquia, MII, Neoplàsies (gàstric/ colon, limfomes, leucèmia…), etc.

Dèficit selectiu subclasses IgG

- Definició:

Dèficit d'1 o més subclasses d'IgG .

IgG total normal .

Infeccions repetició.

- **Diagnòstic dificultós:**
  - subclasses d'IgG per edat
  - tècnica difícil
  - cal valorar resposta a vacunes (Pn23v).

Dèficit selectiu subclasses IgG

- Criteris diagnòstics (ESID):
  - ✓ aged 7 years
  - ✓ normal levels of IgM and IgA
  - ✓ at least two of IgG_{1-3} sublasses less than the 5th centile for age
  - ✓ Poor responsed to some vaccines

Dèficit IgA+subclasses IgG

- Criteris diagnòstics (ESID):

  - ✓ aged 7 years
  - ✓ IgA < 6, normal levels of IgM
  - ✓ at least one of IgG_{1-3} sublasses less than the 5th centile for age
  - ✓ Poor responsed to some vaccines

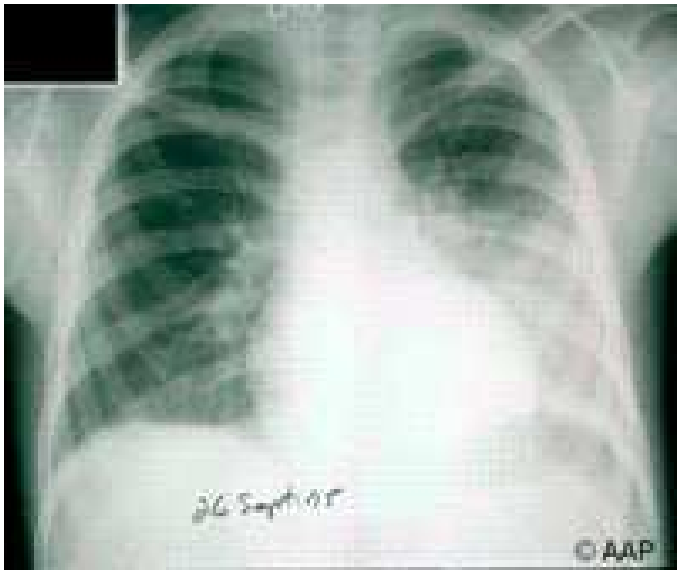
DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL HIPOGAMMAGLOBULINÈMIA

1- <u>Induïda per fàrmacs</u>: Antimalàrics, Captopril, Carbamazepina, Glucocorticoids, Fenclofenac, Sals d'or, Penicilamina, Fenitoïna, Sulfasalazina.
2- <u>Infeccions</u>: VIH, Rubèola congènita, CMV congènita, Toxoplasmosi congènita, VEB (Virus Epstein Bar)
3- <u>Neoplàsies</u> : Leucèmia limfocítica crònica, ID amb timoma, Limfoma no Hodgkin, Neoplàsies de cèl·lules B
4- <u>Desordres sistèmics</u>: ID per hipercatabolisme d'Ig, ID per pèrdua excessiva d'Ig (**cremades greus**, **sd.nefròtica**, limfangièctasi, **diarrea greu**)
5-<u>Altres desordres genètics</u>:
- **Altres IDP**: ID severa combinada autosòmica o lligada a X, Atàxia telangièctasi, ID amb HiperIgM, agammaglobulinèmia lligada al X, malaltia linfoproliferativa lligada al X (associada a VEB), ...
- **Algunes metabolopaties**: Dèficit de transcobalamina II.
- **Anomalies cromosòmiques**: Síndrome cromosoma 18q, Monosomia 22, Trisomia 8, Trisomia 21.

HIPOGAMMAGLOBULINÈMIA

	XLA	IDCV	HiperIgM
Ig	No IgG,IgM,IgA	IgG <2ds IgA,M variables	IgM elevada/N IgG,A baixes
Cèl·lules B	< 2%	N	N
Història familiar	Sí	Poca	Sí
Clínica	I. bacterianes Inici precoç	I. bacterianes Autoimmunitat Inici variable (>2 anys)	I. bacterianes I. oportunistes Autoimmuunitat Inici precoç

Agammaglob. lligada a X



- Adenopaties i amigdales <u>absents</u>.
- Infecions.
- Nivells molts baixos de **<u>totes</u> les Ig**.
- Inici > 6 mesos

Agammaglob. lligada a X

- No cèl·lules B
- Mutació a la Btk
  - 2/3 lligat a X
  - 1/3 mutació de novo
- 1: 100.000 nadons
- Tractament: GGev.

ID comuna variable

- És la ID simptomàtica + freqüent.
- Aprox 1:20.000 nascuts.
- Grup heterogeni

- Inici a qualsevol edat ambdós sexes.
- No es coneix el defecte/s genètic/s.

- Cal **diagnòstic d'exclusió** d'altres causes.

ID comuna variable

- **Criteris diagnòstics ESID**:

  - ✓Major de 4 anys
  - ✓Manifestacions clíniques
  - ✓IgG < 2DS i dèficit IgA i/o IgM
  - ✓Dèficit isohemaglutinines i/o resposta a vacunes i/o low switched memory B cells (<70%)
  - ✓Exclusió altres causes d'hipoG
  - ✓Exclusió defectes cèl. T

ID comuna variable

- Infeccions
  - > 95% respiratòries
  - Bronquiectàsies
- Autoimmunitat: PTI, anèmia hemolítica...
- Al·lèrgia.
- Neoplàsies (limfomes, Ca.gàstric)
- Altres: granulomes...

ID comuna variable

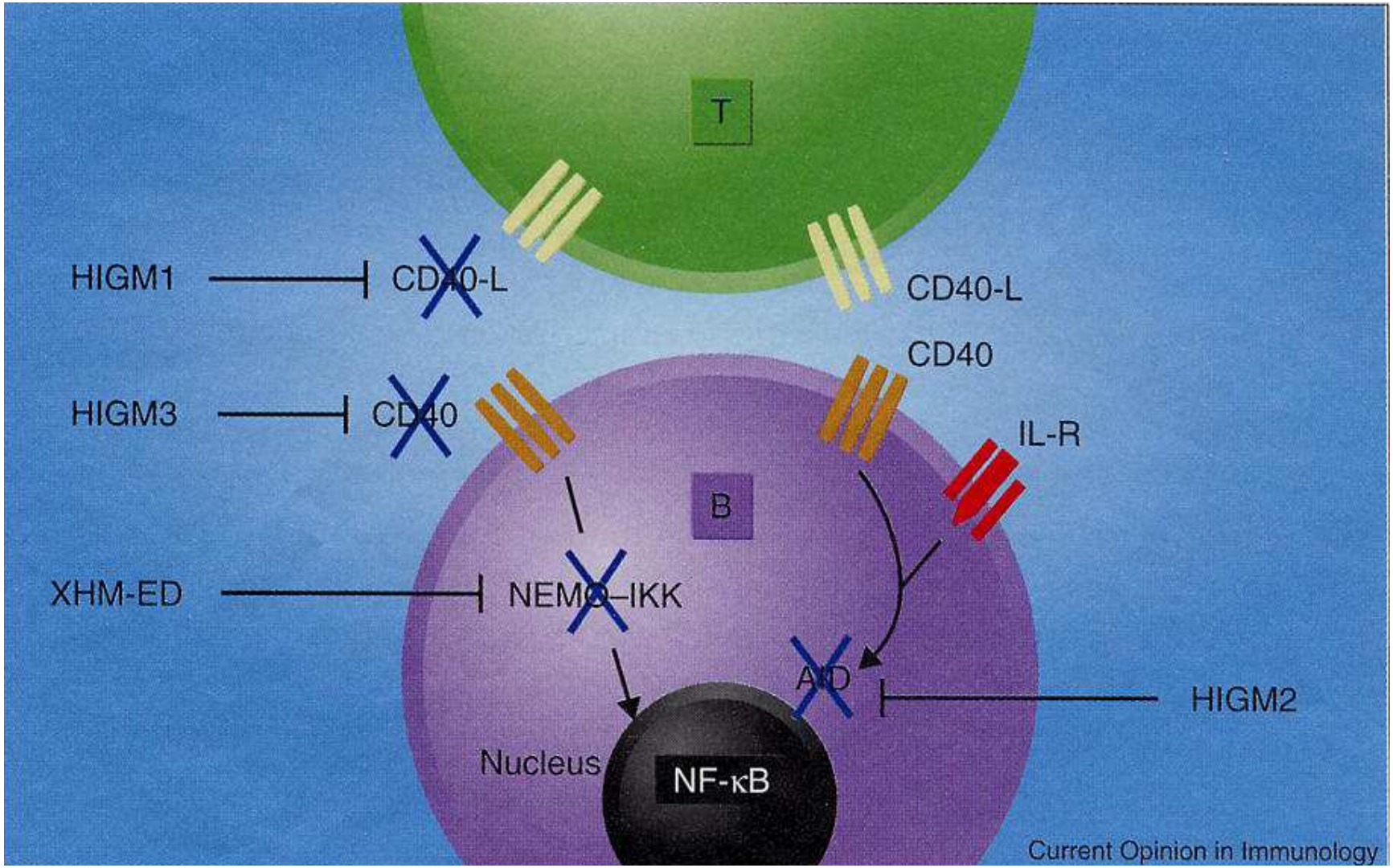
- S'ha descrit casos familiars: fins 30%
- Associació amb el DIgA.

- Tractament: Gammaglobulina continuada per tota la vida.
- Pronòstic: depèn del diagnòstic precoç i les complicacions.

Síndromes d'Hiper-IgM

- Nivells molt baixos d' IgG, IgA i IgE amb nivells "alts" IgM.
- Correspon a diversos defectes genètics, que s'han descrit recentment (Ac/LT)
- Actualment es coneixen 6 tipus, amb clínica, pronòstic i tractament diferenciats: CD40L, DNA repair, AID, cofactor AID, CD40, UNG.

Bases moleculars HiperIgM



Diagnòstic diferencial Hiper-IgM

	HiperIgM tipo I	**HiperIgM tipo II**	**HiperIgM tipo III**	**HiperIgM ED**
Herència	**Lligada a X (40%)**	**Autosòmica recesiva** (20%)	Autosòmica recesiva (<1%)	Lligada a X (15%)
Defecte	CD40L	AID	CD40	NEMO-IKK_g
Clínica	I. bacterianes I. oportunistes Autoimmunitat	I. bacterianes	I. bacterianes I. oportunistes Autoimmunitat	I. bacterianes I. oportunistes I. micobacteris Displàsia ED
IUIS PID **Abril/03** **Octubre/2007**	ID Combinada ID predom.Ac	ID predom.Ac.	ID Combinada ID predom.Ac	Altres Sd. ID

Diagnòstic diferencial Hiper-IgM

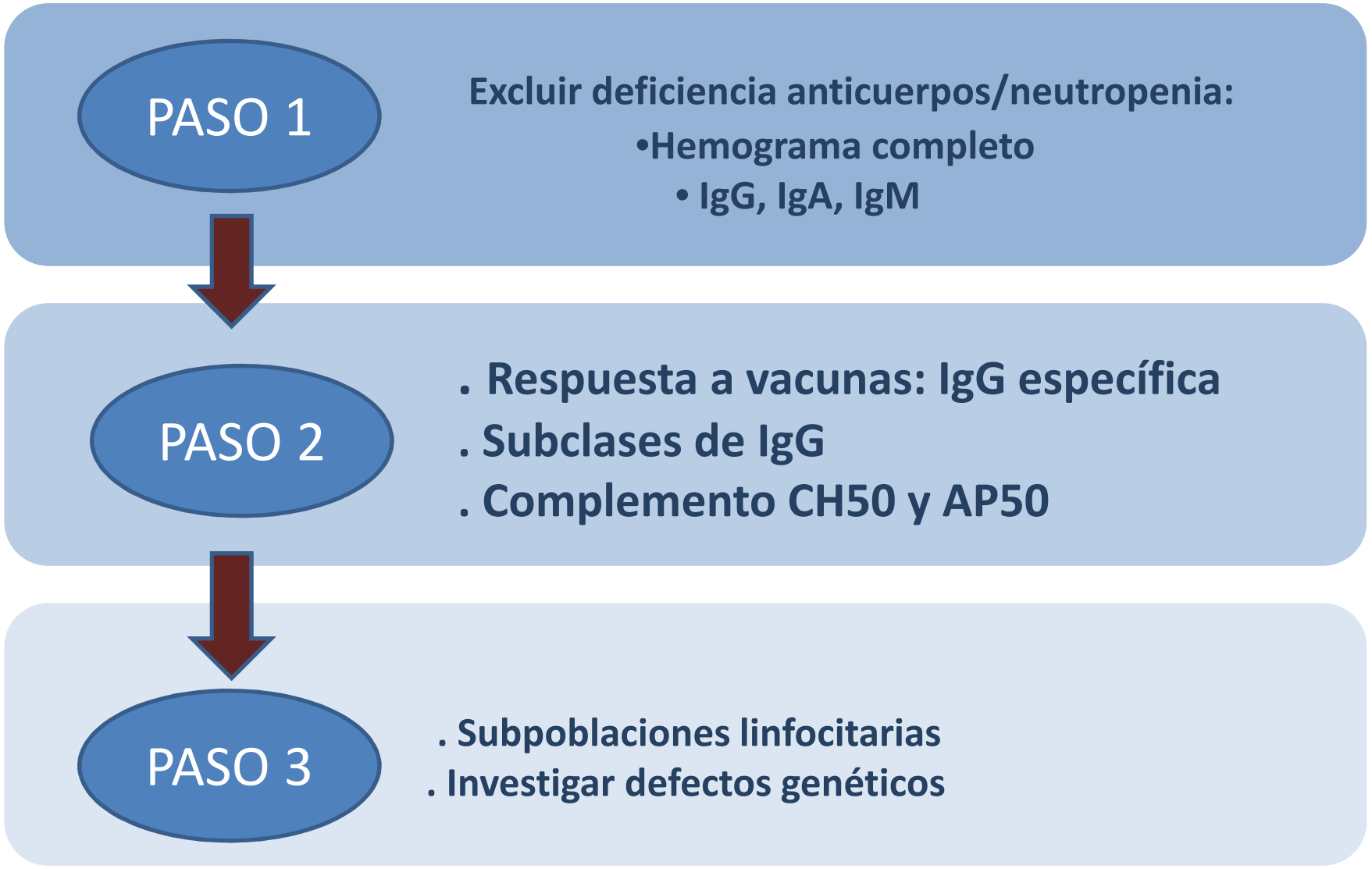
	HiperIgM tipo I	**HiperIgM tipo II**	**HiperIgM tipo III**	**HiperIgM ED**
Herència	Lligada a X (40%)	Autosòmica recesiva (20%)	Autosòmica recesiva (<1%)	Lligada a X (15%)
Defecte	CD40L	AID	CD40	NEMO-IKK$_g$
Clínica	I. bacterianes I. oportunistes Autoimmunitat	I. bacterianes	I. bacterianes I. oportunistes Autoimmunitat	I. bacterianes I. oportunistes I. micobacteris Displàsia ED
IUIS PID **Abril/03** **Octubre/2007**	ID Combinada ID predom.Ac	ID predom.Ac.	ID Combinada ID predom.Ac	Altres Sd. ID

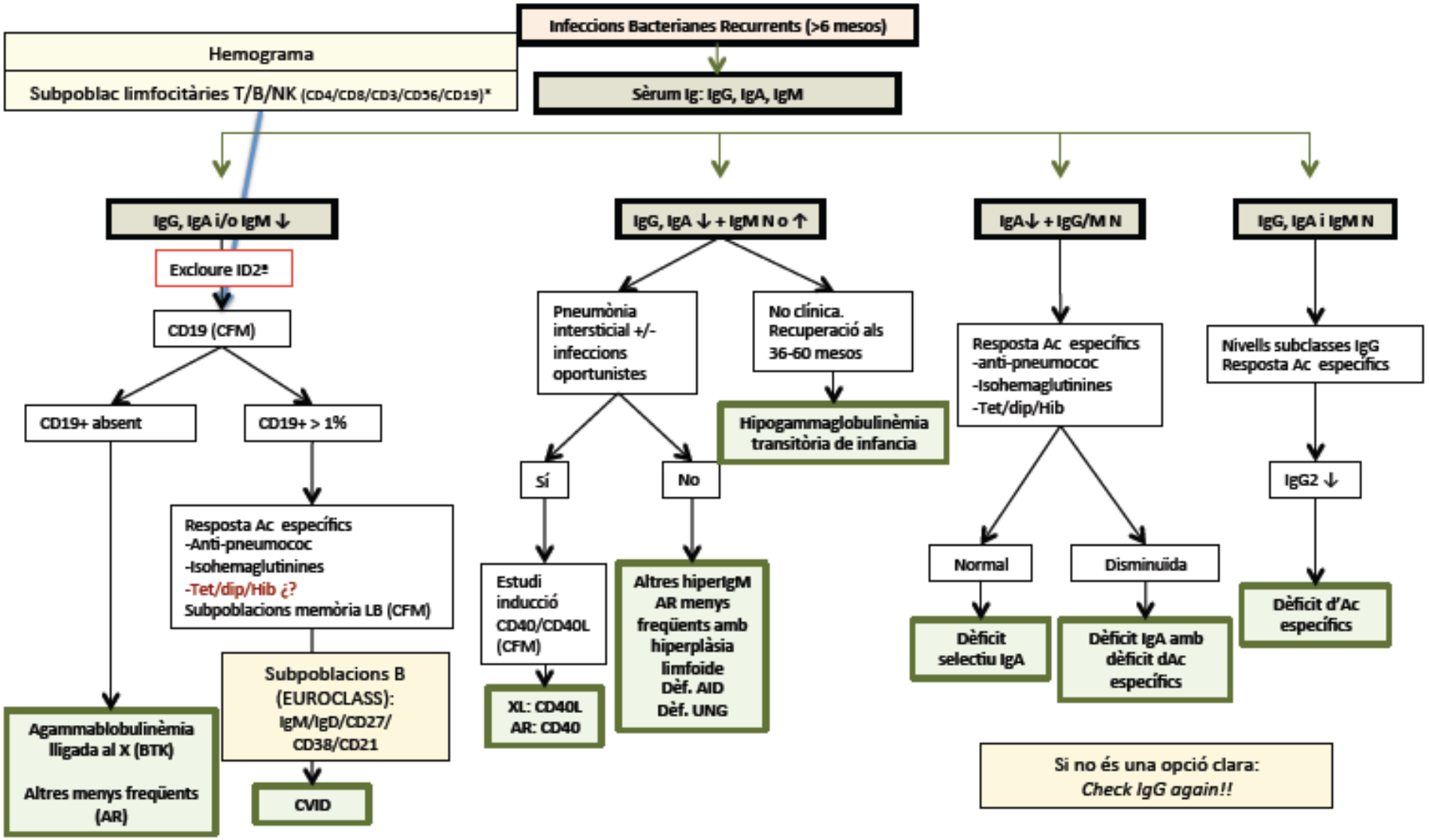
Hiper-IgM II

- H.A.R.
- Infeccions bacterianes.
- Hipertròfia limfadenopaties.
- Bon pronòstic.
- Tractament: GGEV.

- Diagnòstic definitiu per biologia molecular: **Dèficit AID.**

PROTOCOL DEFICIENCIES PREDOMINI Ac.





DIAGNOSTIC PROBABLE D' IDP

Estudi Genètic (si es justifica per l' anterior): DIAGNÒSTIC DEFINITIU

Tractament IDP predomini Ac.

- **Gammaglobulina EV/SC**
- Antibioticoteràpia precoç
- Fisioteràpia respiratòria
- Nutrició
- Altres: immunosupressors, teràpia gènica, biològics,...

Resum

- Les IDP predomini Ac són les IDP més freqüents: > 50% al nostre medi.
- La sospita clínica d'IDP és fonamental per poder fer un diagnòstic precoç.
- Cal excloure causes secundàries.
- Cal tenir en compte l'edat per valorar els paràmetres de normalitat.

Preguntes?