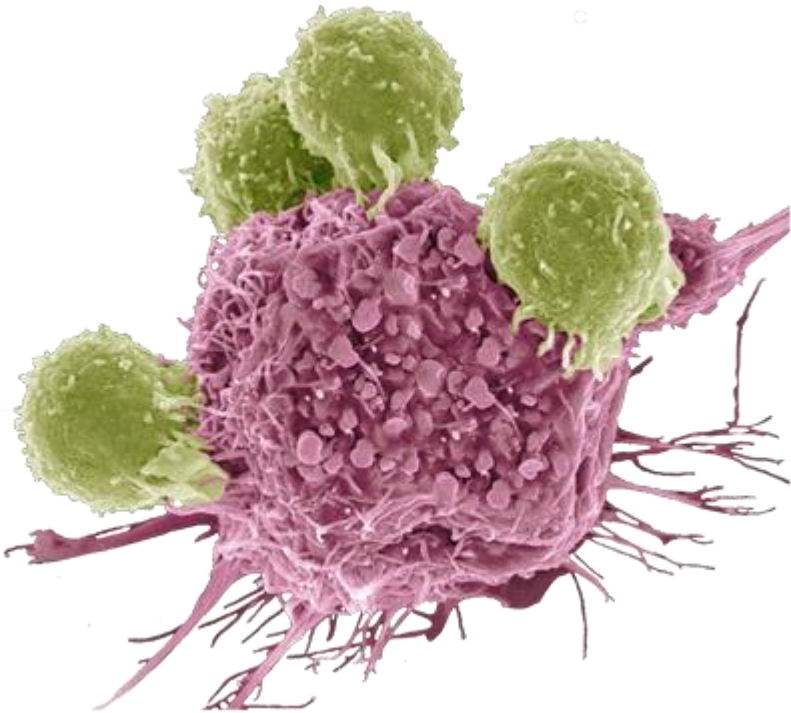


Mecanisme imune în sindroamele de imunodeficiență

Curs 8



Obiective

- Recunoașterea diferențelor dintre imunodeficiențele primare și secundare
- Identificarea caracteristicilor moleculare și fenotipice ale imunodeficiențelor primare
- Clasificarea defectelor moleculare cheie responsabile pentru sindroamele de imunodeficiență care afectează diverse componente ale sistemului imun înăscut și dobândit
- Explicarea modalităților prin care defectele moleculare din imunodeficiențele primare contribuie la manifestările clinice ale acestora
- Corelarea aspectelor moleculare cu cele mai avansate forme de terapie

Cuprins

1. Deficiențe ale mecanismelor sistemului imun înnăscut
2. Immunodeficiențe primare ale limfocitelor B
3. Immunodeficiențe primare ale limfocitelor T
4. Immunodeficiențe combinate
5. Diagnosticul imunodeficiențelor primare
6. Tratamentul imunodeficiențelor primare
7. Immunodeficiențele secundare
8. SIDA

I. Imunodeficiențele primare

Definiție = incapacitatea sistemului imun de a proteja organismul de infecții sau de apariția modificărilor maligne, cauzate de defecte intrinseci sau congenitale, determinate genetic

- Caracteristici ale imunodeficiențelor:

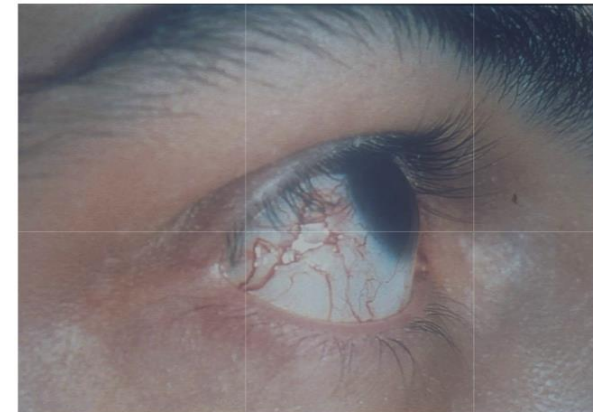
- Infecții cronice sau recurente
- Incapacitatea de a elimina agenții patogeni după terapie antibiotică standard
- Infecții cu agenți patogeni neobișnuiți

- Caracteristici ale unui set limitat de imunodeficiențe:

- Incapacitatea nou-născuților de a câștiga în greutate (SCID, deficit de receptor IFN- γ)
- Hepatosplenomegalie (CVID = common variable immune deficiency, deficit de receptor IFN- γ , Sindrom Chediak-Higashi)
- Erupții cutanate (SCID, WAS = Sindrom Wiskott-Aldrich, agamaglobulinemia X-lincată)
- Diaree (asociată cu infecțiile gastrointestinale) (CVID, WAS, agamaglobulinemia X-lincată, SCID, CGD = boală granulomatoasă cronică)

- Caracteristici non-imunologice care pot apare în imunodeficiențe specifice:

- Trombocitopenie (WAS)
- Ataxie și teleangiectazie (imunodeficiență cu ataxie-teleangiectazie = lipsa coordonării și vase sanguine dilatate)
- Albinism parțial sau total (Sindrom Chediak-Higashi)



I. Imunodeficiențele primare

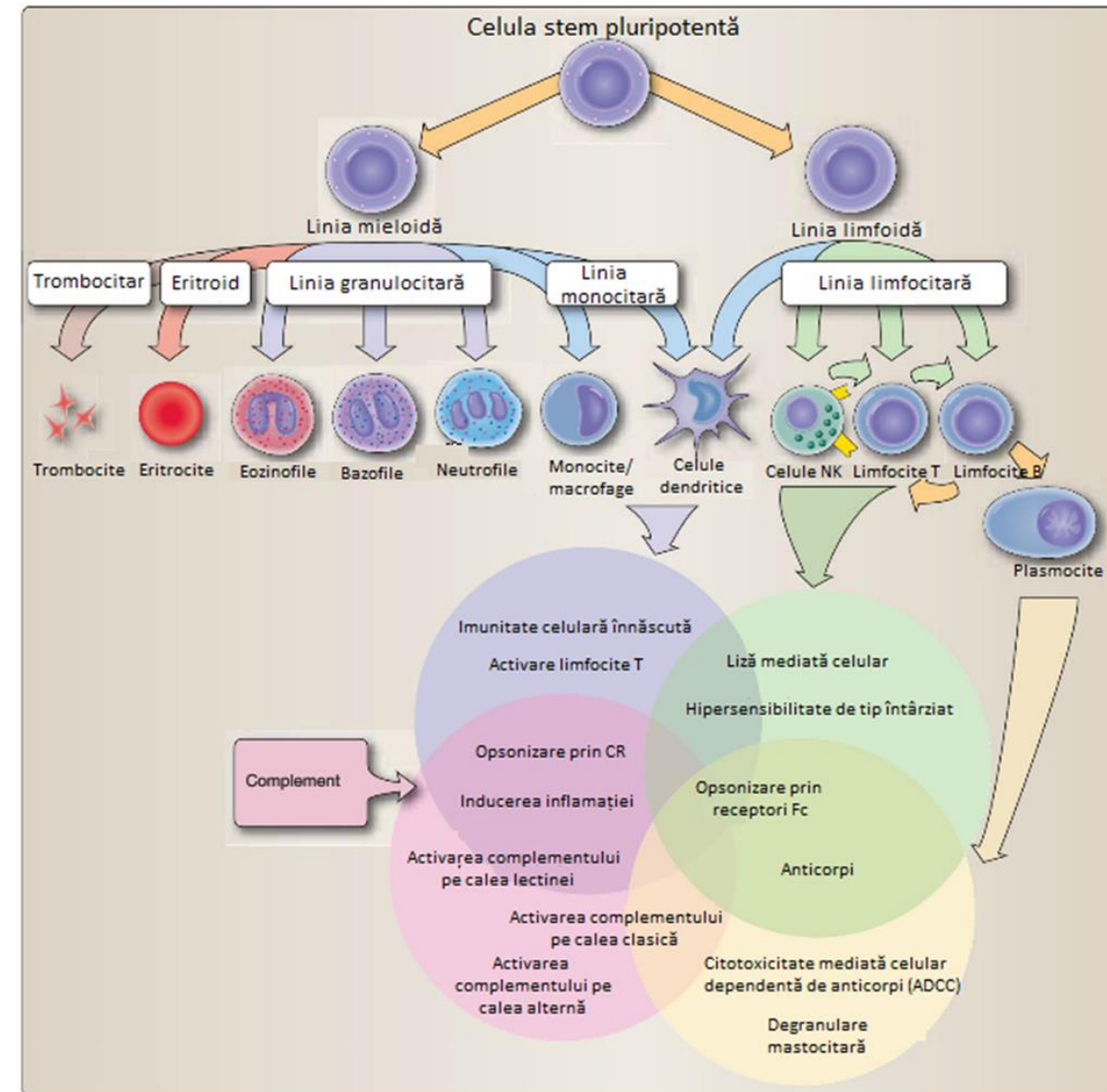
1. Clasificarea imunodeficiențelor primare

- 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

I. Imunodeficiențele primare

I.A. Defecte ale celulelor stem

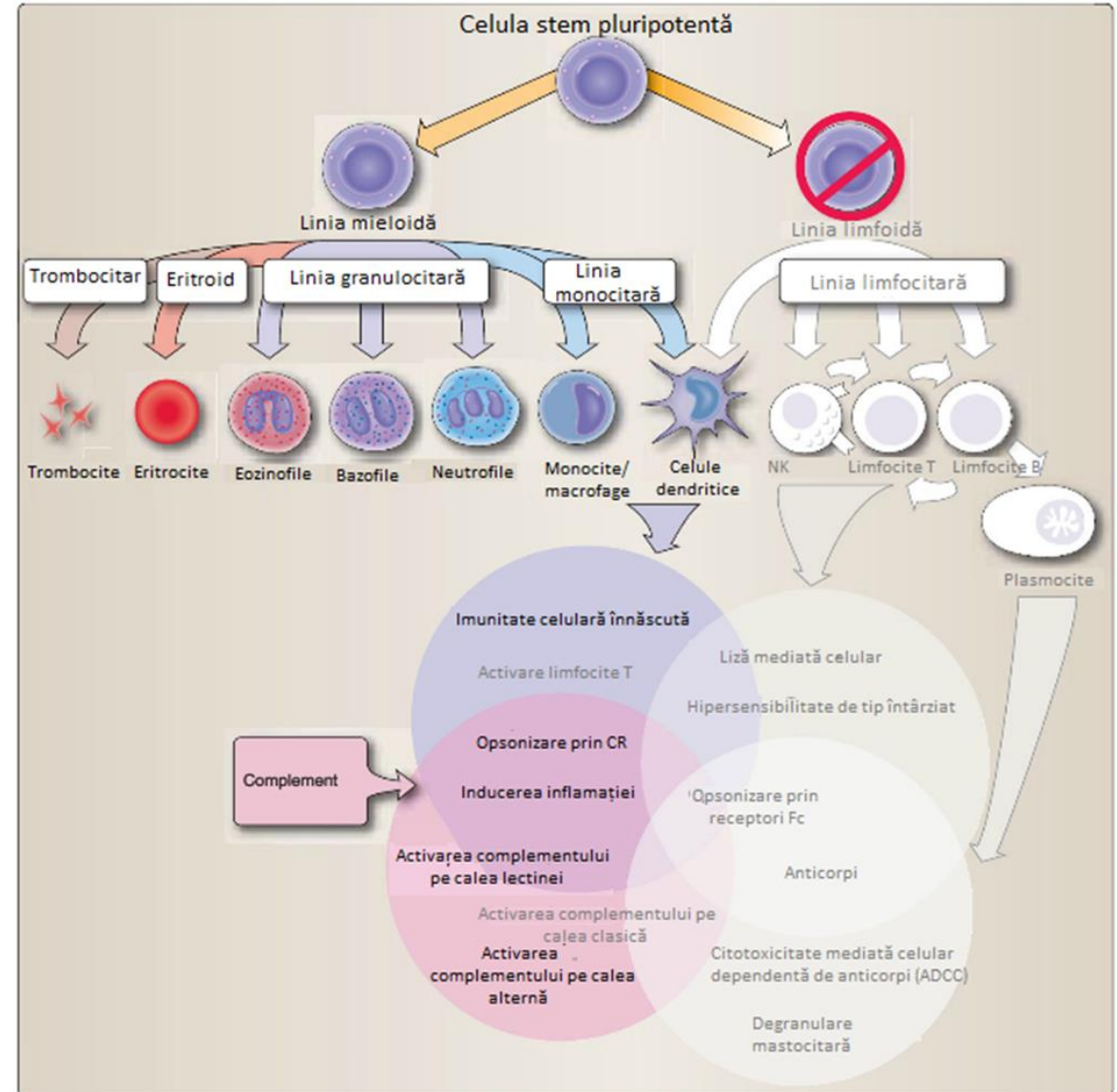
- Celulele stem pluripotente generează liniile granulocitare, eritroidă, trombocitară, monocitară și limfocitară
- Aceste celule trec prin 2 migrări succesive:
 - ficatul fetal (dezvoltarea embrionară și fetală)
 - măduva osoasă hematogenă (înainte de naștere)



I. Imunodeficiențele primare

I.A. Defecte ale celulelor stem

- Defectele celulelor stem din linia limfoidă (care dau naștere atât limfocitelor T, cât și limfocitelor B) duc la **absența funcției limfocitelor T și B**
- Răspunsul imun celular (citoliza, DTH) și producția de imunoglobuline sunt reduse / absente



I.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. ↓

I.A. Defecte ale celulelor stem

Imunodeficiența severă combinată (SCID = severe combined immune deficiency):

- Forma autozomal-recesivă, cr. 11, genele RAG1 și RAG2 (recombination-activating genes)
 - Susceptibilitate ↑ la infecții
 - Incapacitatea de a rearanja ADN-ul pentru a forma regiunile variabile ale Ig și ale TCR
 - ↓/absența nr. / funcțiilor limfocitelor T și B
 - ↓/absența nivelurilor Ig serice
- Forma X-lincată, cr. X, gena IL2RG (lanțul γ al receptorului comun de citokine pentru IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 și IL-15)
 - Efecte multiple datorate absenței receptorului pentru o multitudine de citokine
 - Susceptibilitate ↑ la infecții
 - ↓ nr. limfocitelor T și a nivelului Ig
 - Nr. de limfocite B ↑ sau normal
- Forma autozomal-recesivă, cr. 19, gena JAK3 (Janus kinase 3)
 - Susceptibilitate ↑ la infecții
 - ↓ semnalizării intracelulare
 - ↓ nr. limfocitelor T și a nivelului Ig
 - Nr. de limfocite B ↑ sau normal

I.A. Defecte ale celulelor stem

SCID

Manifestări clinice:

- Se manifestă precoce (< 3 luni)
- Infecții recurente: otite medii, diaree, dermatită, candidoză mucocutanată, pneumonii, infecții virale
- Boli autoimune
- Boli maligne

Diagnostic:

- Limfopenie (\pm)
- Activitate ADA \downarrow (deficit de adenzin dezaminază = enzima responsabilă de degradarea purinelor; absența enzimei \rightarrow acumularea produșilor toxici de tip dATP și apoptoza limfocitară)
- Markeri limfocitari
- Teste genetice
- Histologic: țesut timic hipoplazic cu corpi Hassal rari și rare limfocite; splina și ganglioni limfatici atrofici

I.A. Defecte ale celulelor stem

SCID

Tratament:

- Transplant de celule stem hematopoietice
- Profilaxia infecțiilor bacteriene, virale, fungice
- Administrarea de imunoglobuline
- Terapie genică
- Evitarea vaccinurilor cu virus viu atenuat
- Izolare în camere sterile



Caz clinic

Pacient Luca D, în vârstă de 4 luni, se prezintă cu diaree severă și câștig ponderal scăzut (failure to thrive). În ultimele 2 luni a prezentat 2 episoade de infecție otică, care a necesitat antibioterapie. Examenul obiectiv a arătat malnutriție, țesut amigdalian minimal și prezența descuamărilor mucoasei orale. Testele sanguine au relevat limfopenie, absența limfocitelor T (CD3+) și a celulelor NK (CD16+, CD56+) și reducerea semnificativă a limfocitelor B (CD19+). Analize imunologice amănunțite au indicat SCID X-lincat. Echipa de hematologie / imunologie de transplant este înștiințată → pacientul primește transplant medular

I.A. Defecte ale celulelor stem

Sindrom Wiskott-Aldrich

- Frecvență – 1:250000
- Proteina WAS este regulatorul cheie al polimerizării actinei în celulele stem hematopoietice

Manifestări clinice:

- Triada: **trombocitopenie, eczeme, infecții piogenice recurente**
- Infecții cu bacterii încapsulate: meningite, pneumonii, sepsis
- Atopie
- Boli maligne

Diagnostic:

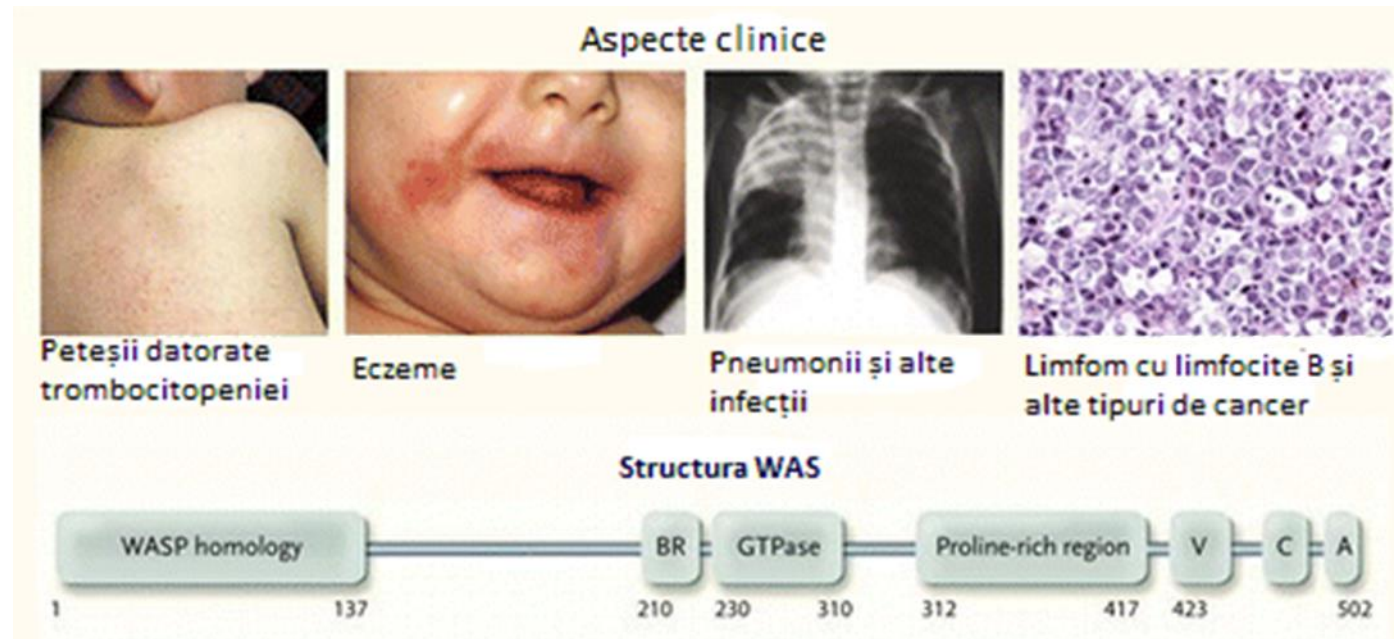
- ↓ IgM și IgG serice
- ↑ IgA și IgE
- Răspuns scăzut al limfocitelor la stimularea cu antigene și mitogene
- Autoanticorpi (anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie autoimună, neutropenie autoimună)
- Teste genetice

I.A. Defecte ale celulelor stem

Sindrom Wiskott-Aldrich

Tratament:

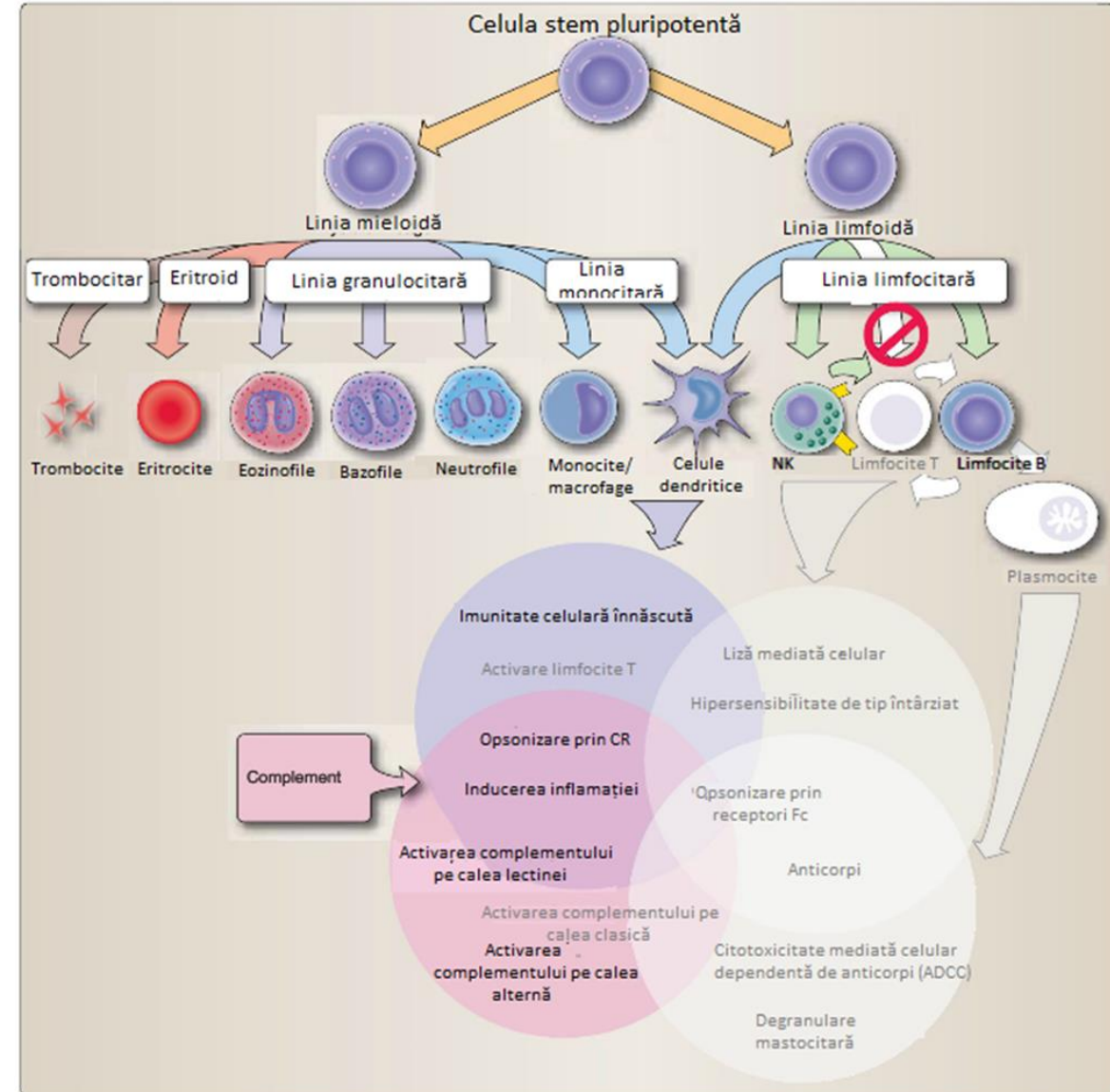
- Profilaxia/Tratapia infecțiilor bacteriene, virale, fungice
- Administrarea de imunoglobuline
- Transplant de celule stem hematopoietice
- Terapie genică
- Splenectomie (în cazul trombocitopeniei)



I. Imunodeficiențele primare

I.B. Defecte ale limfocitelor T

- Imunodeficiențele primare ale limfocitelor T → nr. **anormal și funcție ↓**
- Limfocitele T sunt esențiale în activarea limfocitelor B → anomalii ale **nr. de limfocite B** 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**



I.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

I.B. Defecte ale limfocitelor T

Sindromul diGeorge

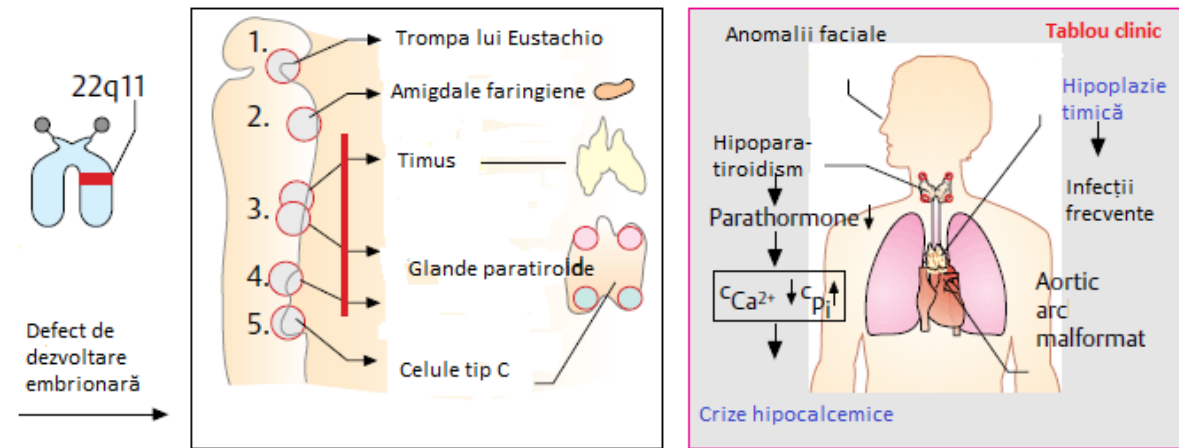
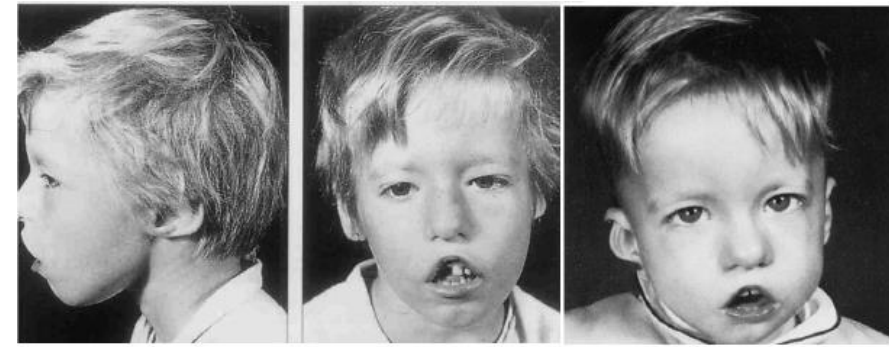
- Frecvență – 1: 4000

Manifestări clinice:

- Complex de anomalii care afectează multiple organe, cu severitate variabilă
- Imunologic: infecții virale, fungice (*Pneumocystis carinii*) sistemice; boli autoimune

- CATCH-22

- **C**ardiac abnormality (anomalii cardiace)
- **A**bnormal facies (anomalii faciale)
- **T**hymic aplasia (aplazie timică)
- **C**left palate (despicătura palatină)
- **H**ypocalcemia/hypoparathyroidism (hipocalcemie/hipoparatiroidism)



I.B. Defecte ale limfocitelor T

Sindromul diGeorge

Diagnostic:

- Teste genetice
- Răspuns scăzut al limfocitelor T la stimularea antigenică și mitogenică
- Markeri limfocitari
- RMN toracic: aplazia sau hipoplazia timusului
- Histologic: țesut timic hipoplazic

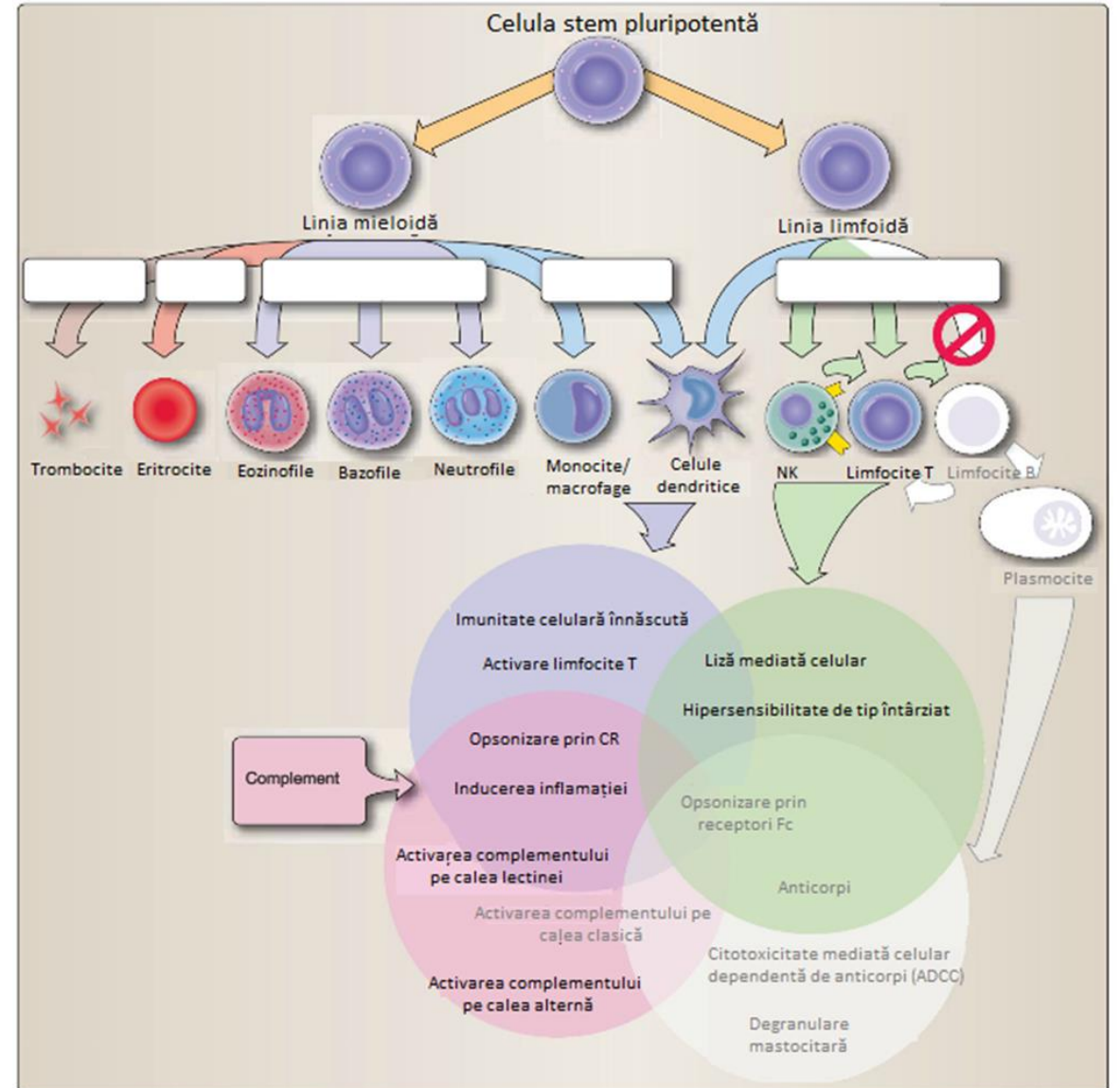
Tratament:

- Profilaxia/Tratamentul infecțiilor bacteriene, virale, fungice
- Transplant de celule stem hematopoietice
- Transplant de țesut timic
- Utilizarea sângelui iradiat în caz de transfuzie

I. Imunodeficiențele primare

I.C. Defecte ale limfocitelor B

- Imunodeficiențele primare ale limfocitelor B datorate defectelor genetice → responsabile de 80% dintre imunodeficiențele primare
- Este afectat nr. de Ig, dar nu întotdeauna nr. de LB
- Limfocitele T sunt normale ca nr. și funcție



I.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

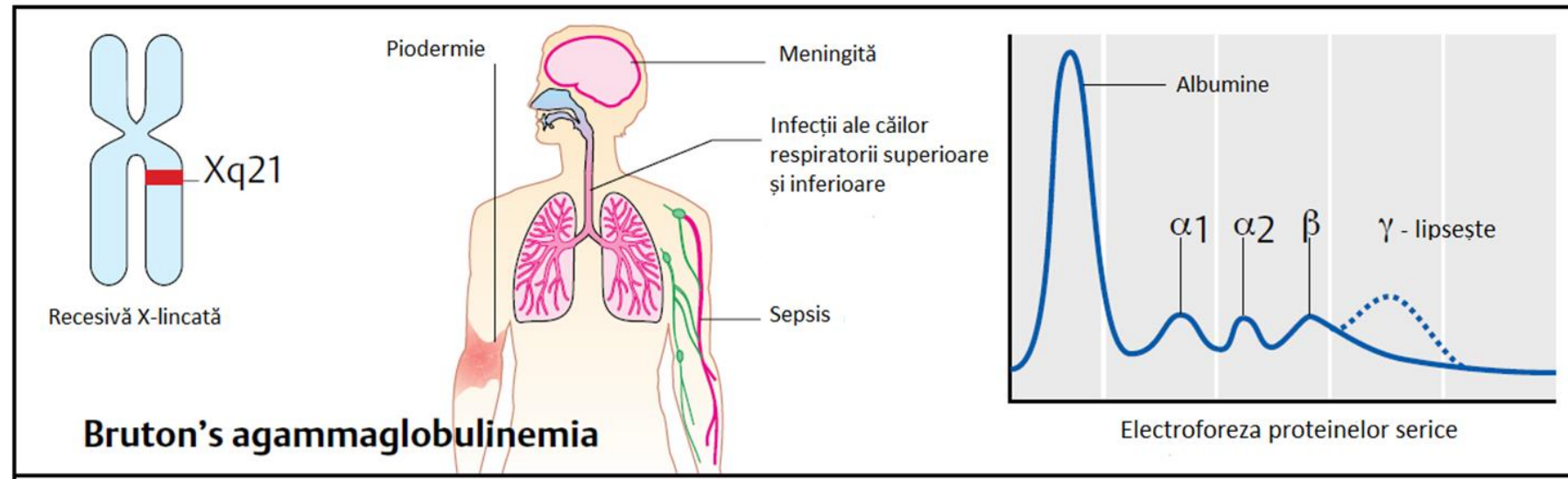
I.C. Defecte ale limfocitelor B

Agamaglobulinemia Bruton

- Frecvență – 1: 200.000
- Afectează gena pentru tirozin-kinaza LB (BTK) implicată în maturarea LB → LB rămân la stadiul de pre-B → nu se formează plasmocite → nu se produc imunoglobuline

Manifestări clinice:

- Infecții cu bacterii piogenice încapsulate → pneumonii, otite, sinuzite cu *S. pneumoniae*, *H. influenzae*
- Infecții cutanate cu streptococi de grup A și *S. aureus* → impetigo, celulite, abcese, furunculi
- Infecții enterovirale, diaree, meningită
- Țesuturi limfatice secundare hipoplazice sau aplazice

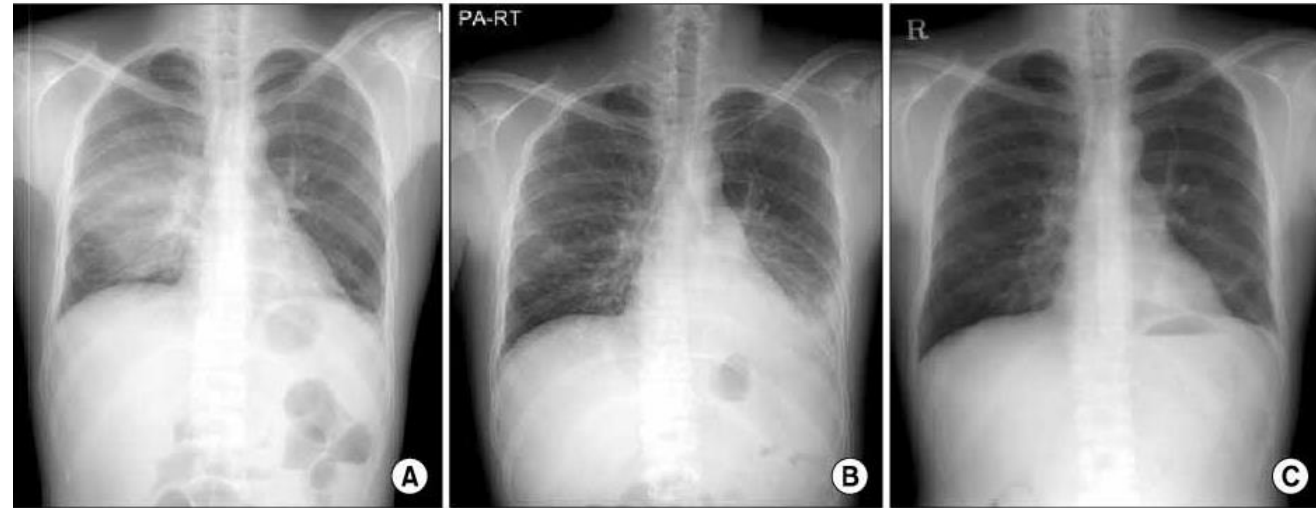


I.C. Defecte ale limfocitelor B

Agamaglobulinemia Bruton

Diagnostic:

- Imunoglobuline serice scăzute
- Markeri limfocitari (flowcitometrie) → LB CD19+ ↓, LT ↑



- Histologic: țesuturi limfatice fără centri germinativi, plasmocite absente în lamina propria intestinală și măduva osoasă hematogenă

Tratament:

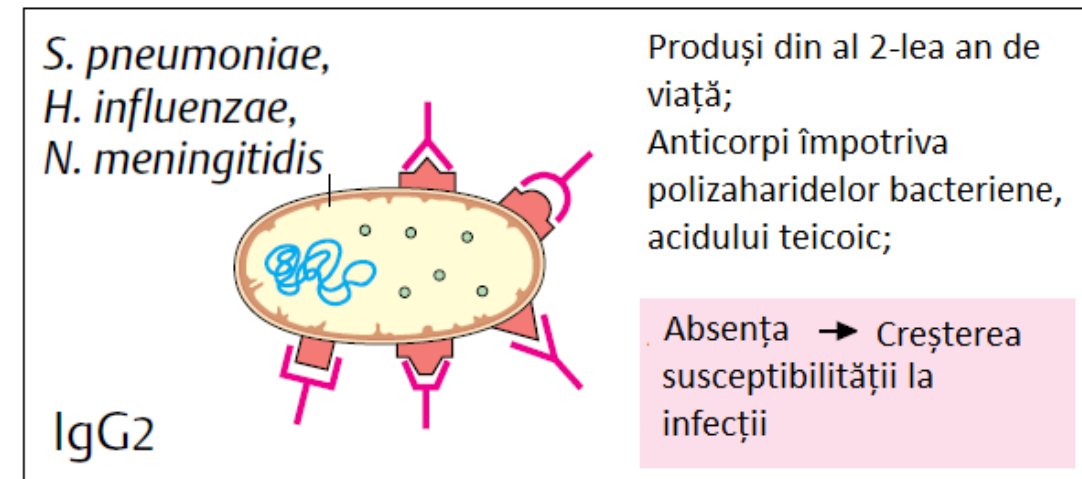
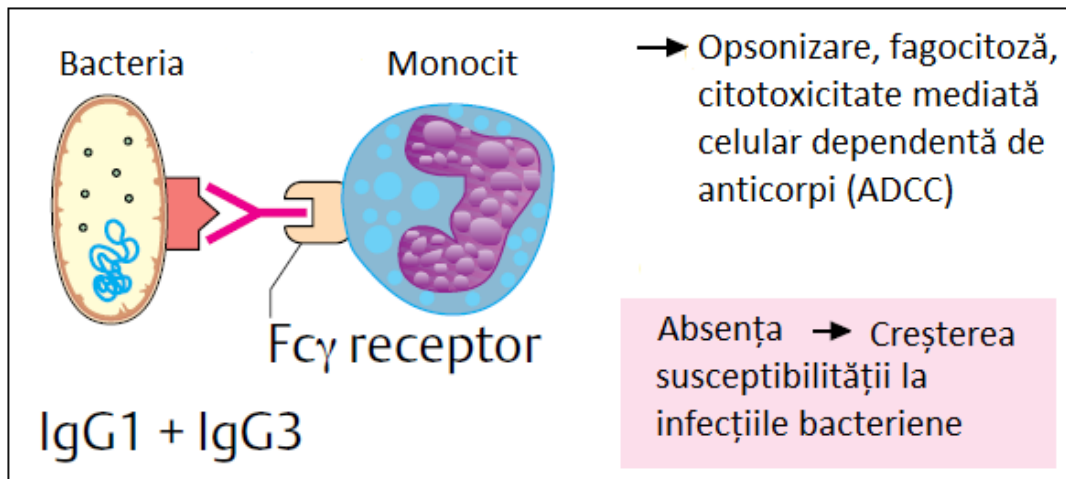
- Administrarea regulată de imunoglobuline (1 doză/lună)
- Antibioterapie

I.C. Defecte ale limfocitelor B

Imunodeficiența comună variabilă (CVID)

Manifestări clinice:

- Pierderea capacității de schimbare de clasă a LB de memorie
- Infecții sino-pulmonare, otite, limfadenopatii
- Infecții virale care nu răspund la terapia anti-virală uzuală
- Oboseală, dureri abdominale, flatulență, grețuri, vărsături, diaree, pierdere în greutate
- 20% dezvoltă complicații autoimune (trombocitopenie imună sau anemie hemolitică) – patogenезa autoreactivității este necunoscută

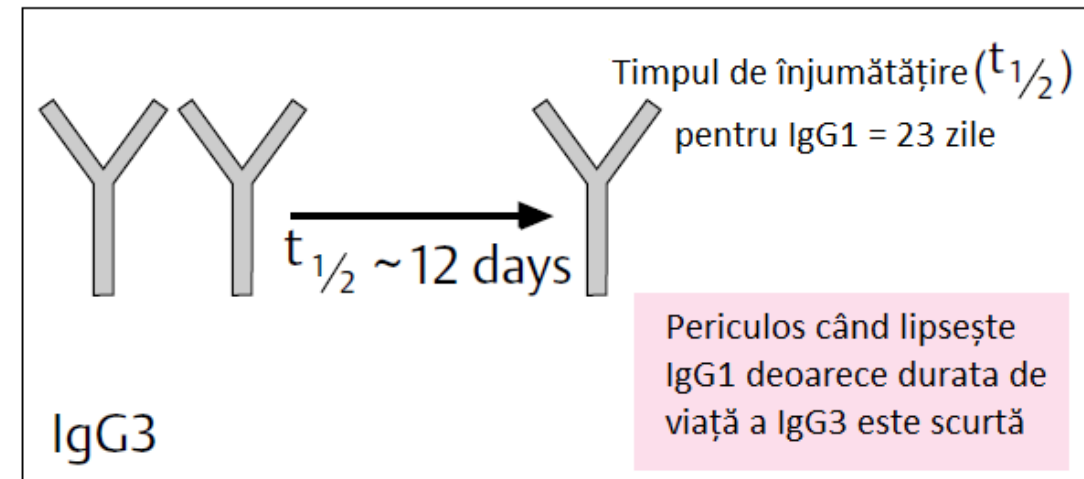
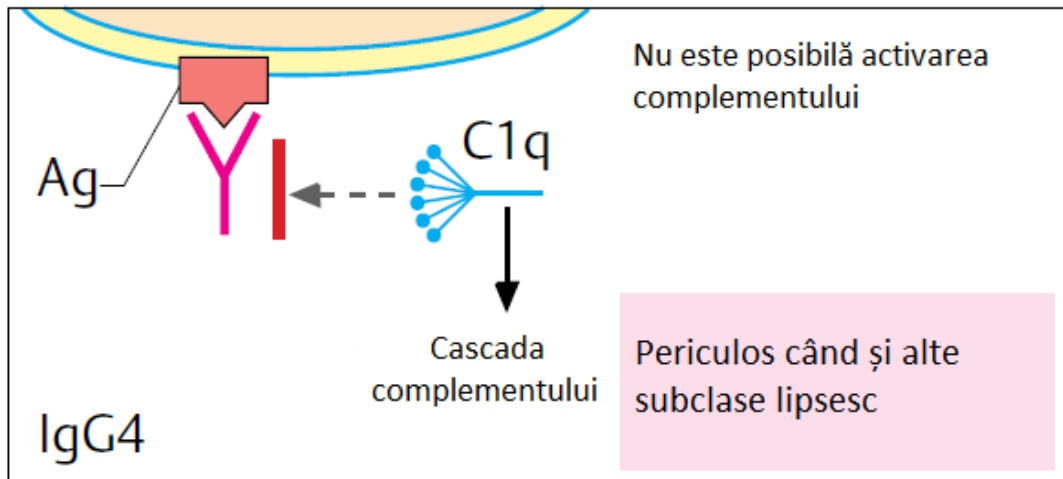


I.C. Defecte ale limfocitelor B

Imunodeficiența comună variabilă (CVID)

Diagnostic:

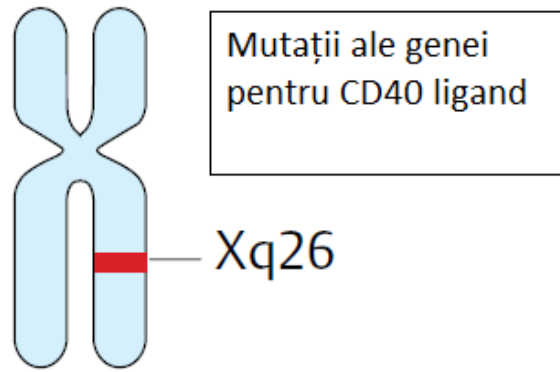
- Vârsta medie de diagnostic a bolii: 25-45 ani → interacțiune dintre mutații genice și factori de mediu
- Număr crescut de LB IgM(+), care se corelează cu prezența infecțiilor
- Număr scăzut de LB de memorie este corelat cu concentrație serică scăzută de IgG și rată crescută a complicațiilor autoimune
- Investigații imagistice (CT, RMN), teste flowcitometrice



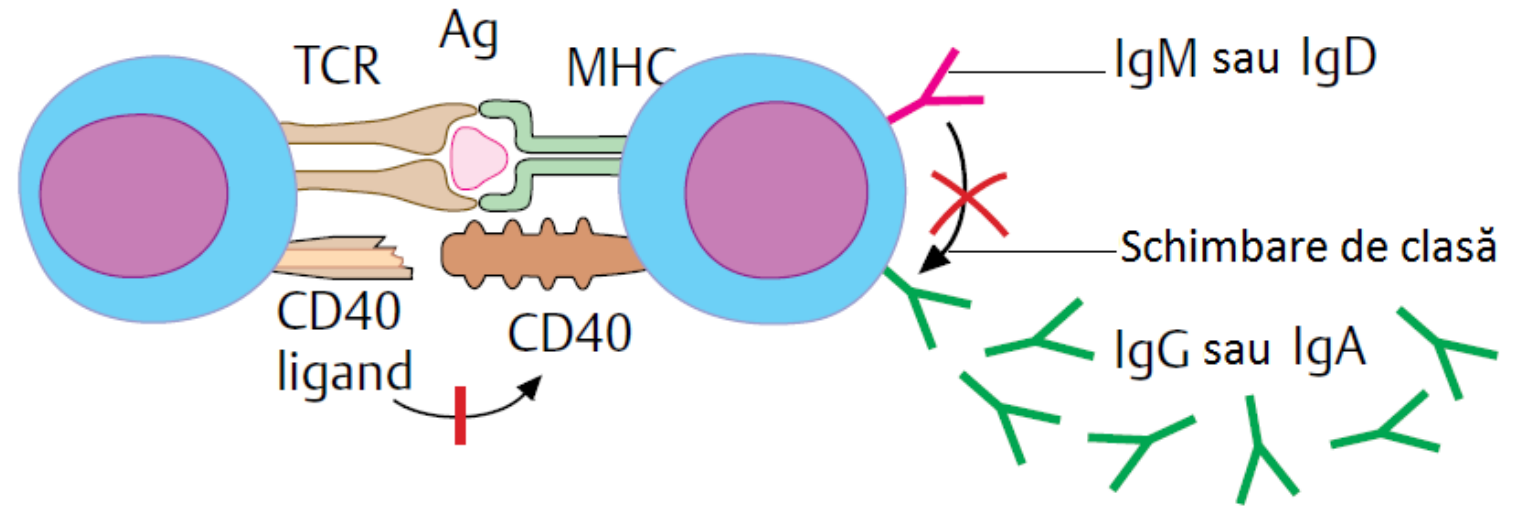
1. Defecte selective ale subclaselor de IgG / proprietăți ale subclaselor de IgG

I.C. Defecte ale limfocitelor B

Imunodeficiența comună variabilă (CVID)



2. Sindrom de Hiper-IgM Disgamaglobulinemia



Tratament:

- Administrarea regulată de imunoglobuline (1 doză/lună)
- Antibioterapie

I.C. Defecte ale limfocitelor B

Deficit selectiv de IgA

- Frecvență – 1: 700
- Blocarea transformării limfocitelor B în plasmocite producătoare de IgA, datorită:
 - Defect intrinsec al limfocitelor B
 - Defect al limfocitelor Th
 - Prezența în exces a limfocitelor Tregs (acțiune supresoare)
 - Anticorpi materni anti-IgA

Manifestări clinice:

- Asimptomatic la 90% dintre cazurile cu IgA↓
- Infecții recurente: otite medii, sinuzite, bronșite, pneumonii, diaree cronică infecțioasă (Giardia lamblia, bacterii, virusuri)
- Alergii alimentare, atopii

Diagnostic:

- IgA seric ≤ 5 mg/dl
- IgG și IgM normale

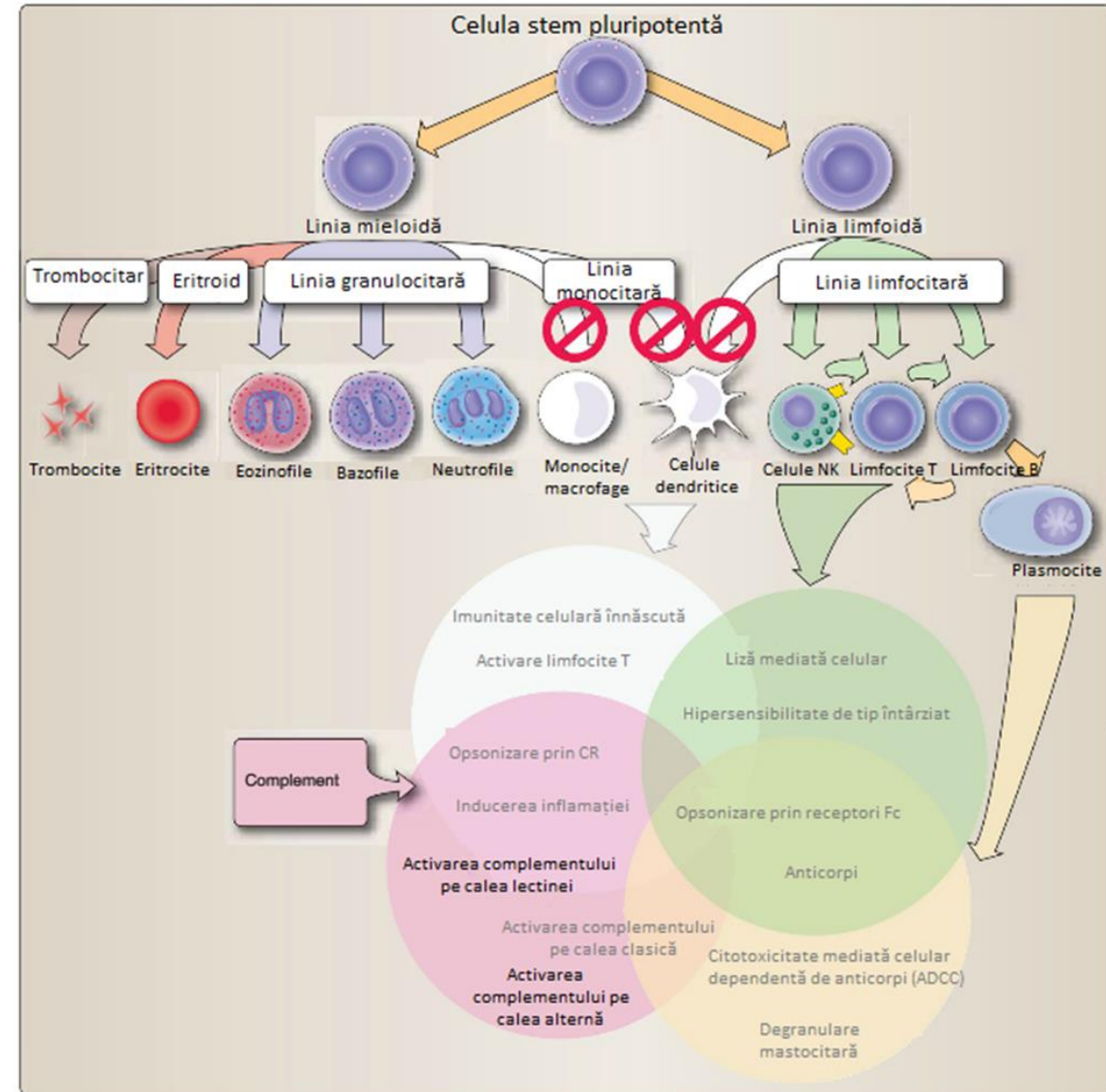
Tratament:

- Terapia promptă a infecțiilor
- Evitarea alimentelor alergenicice
- Drenarea periodică a sinusurilor
- Vaccin pneumococic
- Nu se practică administrarea de imunoglobuline

I. Imunodeficiențele primare

I.D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK

- Fagocitele și celulele NK au rol cheie în sistemul imun înăscut și dobândit
- Defectele lor afectează 2 dintre funcțiile majore ale acestor celule: **capacitatea de a anihila microbi** și **interacțiunea cu alte tipuri celulare**



I.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

I.D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK

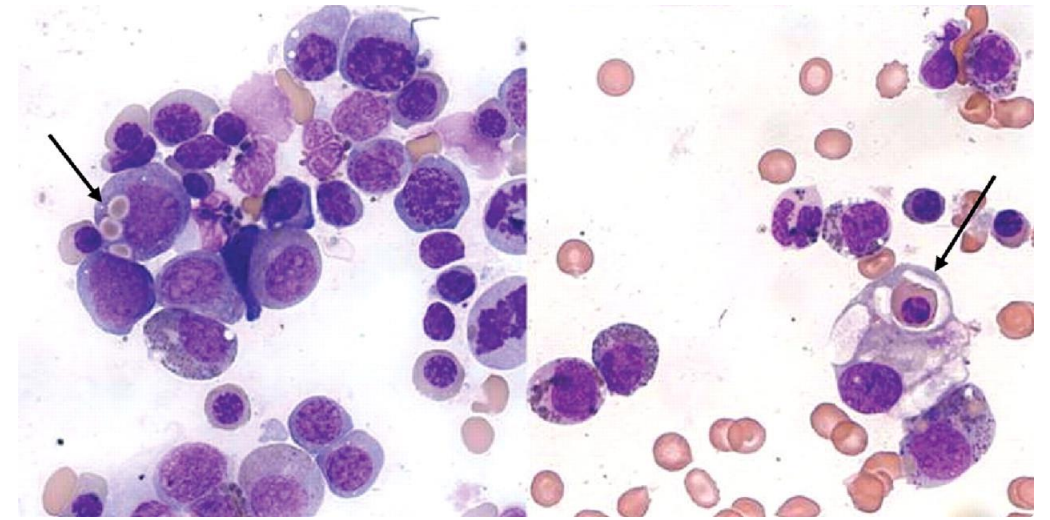
Sindrom Chediak-Higashi

Sunt afectate:

- Transportul intracelular de proteine
- Sinteza și menținerea granulelor secretorii sau de stocare din diferite celule: lizozomii leucocitari, corpii denși plachetari, granulele azurofile neutrofilice, melanozomii melanocitari
- Celulele fagocitare conțin vezicule gigante dar nu pot distruge bacteriile internalizate deoarece nu poate avea loc degranularea lizozomilor

Manifestări clinice:

- Albinism oculocutanat: piele cu regiuni nepigmentate, păr blond, ochi albaștri, fotofobie
- Infecții piogenice cutanate – frecvent cu *S. aureus*
- Afectare neurologică



Vezicule gigante în citoplasma neutrofilelor

I.D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK

Sindrom Chediak-Higashi

Diagnostic

- Frotiu din sânge periferic – granule gigantice în leucocite
- Neutropenie
- Frotiu din măduva osoasă hematogenă – corpi de incluziune la nivelul precursorilor leucocitari



Tratament

- anti-infecțios
- IFN- γ
- Vincristin, vinblastin (imunosupresoare)
- Transplant de celule stem hematopoietice
- Tratament chirurgical: drenarea abceselor, debridări



I.D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK

Boala granulomatoasă cronică (CGD)

Cauze:

- defect enzimatic = absența oxidazei fagocitare

Consecințe:

- Imposibilitatea generării de peroxidid →
- Imposibilitatea distrugerii bacteriilor internalizate →
- Formarea unor aglomerări de fagocite = granuloame

Frecvența – rară (1:200.000)

Manifestări clinice:

- Se manifestă în primii 5 ani de viață
- Infecții frecvente: cutanate, pulmonare, gastrointestinale, ganglionare, etc.

- Pneumonie
- Abscese tegumentare, tisulare și la nivel de organe
- Artrită supurativă
- Osteomielită
- Bacteriemie/fungemie
- Infecții cutanate superficiale – celulită și impetigo

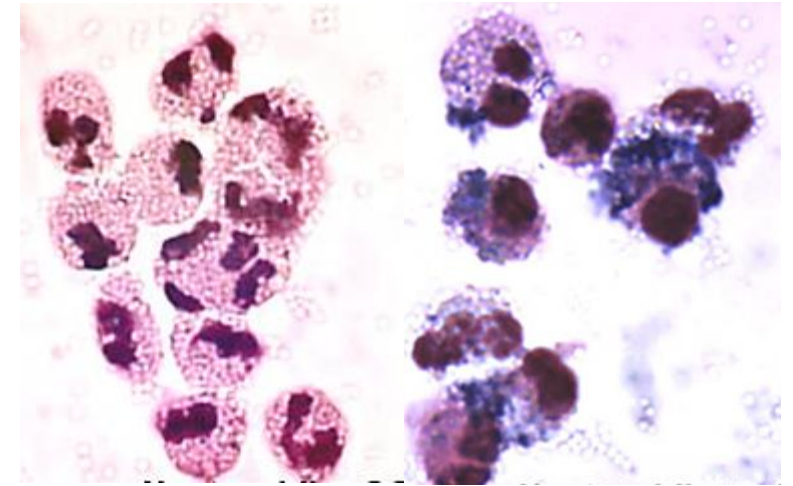


I.D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK

Boala granulomatoasă cronică (CGD)

Diagnostic:

- Test NBT (Nitroblue Tetrazolium)
- Flowcitometrie cu dihidrorhodamină
- Teste genetice
- + anemie cronică, leucocitoză, hiper-Ig

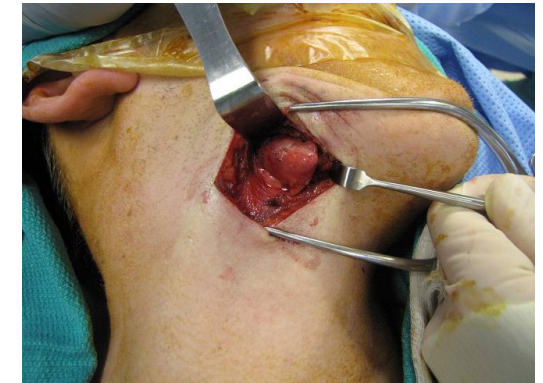


Neutrofile normale

Neutrofile CGD

Tratament:

- Antibiotice: trimetoprim-sulfametoxazol (Biseptol) – protejează flora microbiană a tractului digestiv
- Antifungice: itraconazol, voriconazol
- Tratament chirurgical
- Modulare imună: interferon γ -1b
- Transplant celule stem hematopoietice
- Terapie genică: gena gp91 normală



I.D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK

Defect de adeziune leucocitară (LAD)

Boala "orfană" (rară): ~ 200 cazuri

- **Tipul I (LAD I):** afectată gena pentru **CD18 = receptor din familia integrinelor**, necesar procesului de **diapedeză** leucocitară, de la nivel endotelial → țesut; se exprimă pe suprafața macrofagelor, neutrofilelor, limfocitelor; implicat și în prezentarea antigenică de către APC
- **Tipul II (LAD II):** afectați **receptorii pentru selectină** (E și P) necesari pentru procesul de **rolling leucocitar** la nivel endotelial; este o boală metabolică prin defect deglicozilare; extrem de rară (~ 10 cazuri)

Pacientă în vârstă de 3 ani cu LAD tip I cu absența completă a expresiei CD18; pacientă cu gingivostomatită tipică, cu culturi negative pentru toți patogenii.



Pacient de 10 luni cu LAD tip I severă, cu adenită cervicală datorată Klebsiella pneumoniae. După incizie și drenaj, vindecarea a durat 4 luni.



I.D. Defecte ale fagocitelor și celulelor NK

Defect de adeziune leucocitară (LAD)

Manifestări clinice:

- Se manifestă precoce
- Detașarea întârziată a bontului ombilical
- Infecții localizate: omfalită, celulită perirectală și labială, otită medie, gingivită, periodontită
- Infecții cu *Staphylococcus aureus*, bacterii Gram -, *Candida albicans*
- Vindecare deficitară a leziunilor

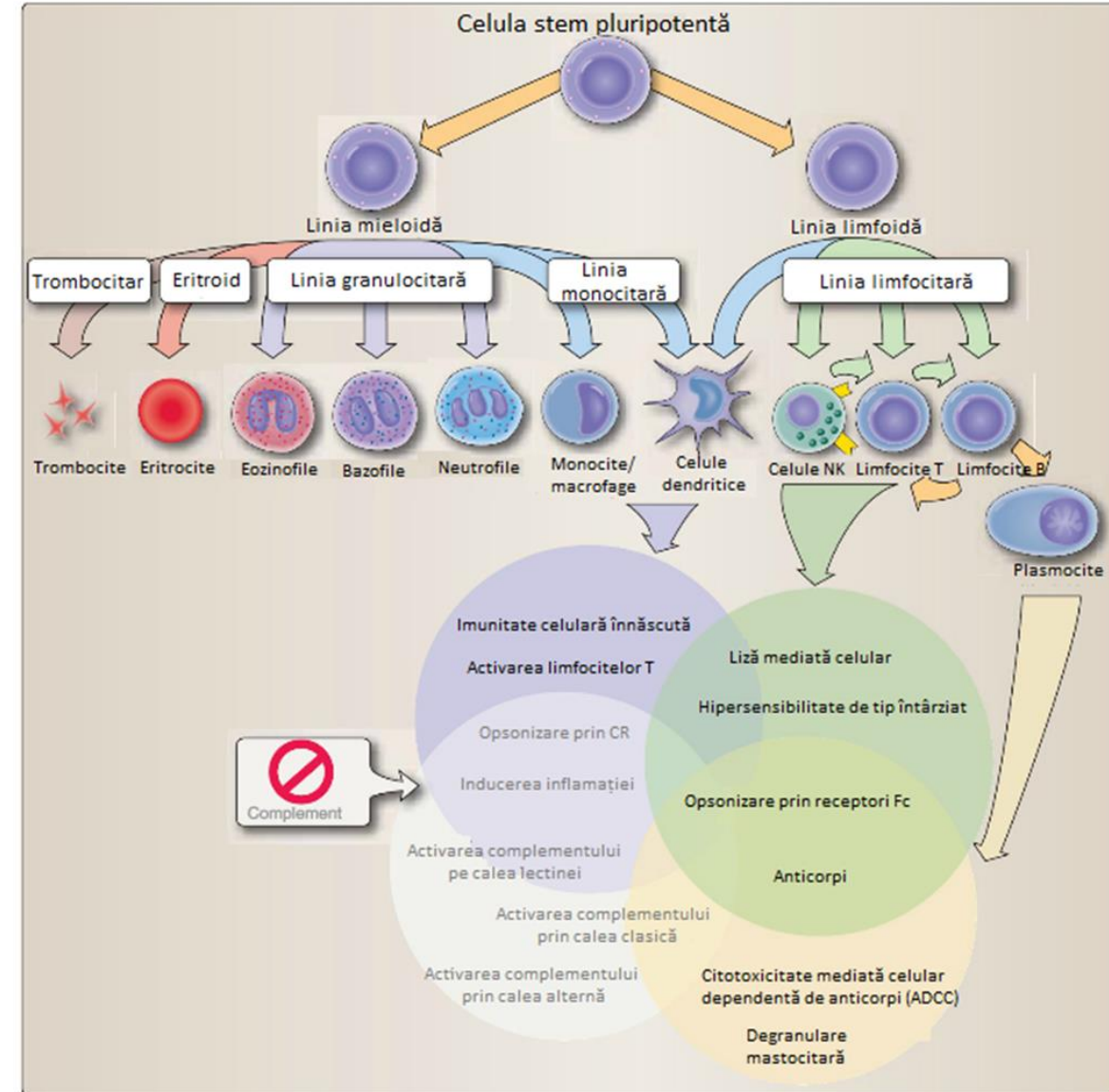
Tratament:

- Transplant de celule stem hematopoietice
- Terapie genică
- Antibioterapie în prezența infecțiilor
- **Fără rezultate:**
 - antibioterapia profilactică
 - administrarea de IFN- γ
 - transfuzii de leucocite

I. Imunodeficiențele primare

I.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 duc la probleme severe**, cu infecții recurente și boli imune mediate de complexe imune



I.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

I.E. Defecte în sistemul complement

Deficit de C1- inhibitor esterază

- episoade recurente de angioedem pe orice zonă a corpului
- nu se însoțește de urticarie
- **edemul laringean** - des întâlnit = principala cauză de deces
- **edemul tractului gastrointestinal** - mimează un abdomen acut



HAE = edem angioneurotic ereditar, localizat tranzitor

Sinopsis al Imunodeficiențelor primare

Defecte ale celulelor stem	Defecte ale LT	Defecte ale LB	Defecte fagocitare și ale celulelor NK	Defecte în sistemul complement
1. Imunodeficiență severă combinată (SCID)	1. Sindrom DiGeorge	1. Agamaglobulinemia X-linkată Bruton	1. Sindrom Chediak-Higashi	1. Angioedemul ereditar
2. Sindrom Wiskott-Aldrich		2. Imunodeficiența comună variabilă (CVI/CVID)	2. Boala cronică granulomatoasă (CGD)	
		3. Deficit selectiv de IgA	3. Defect de adeziune leucocitară (LAD-1 și LAD-2)	

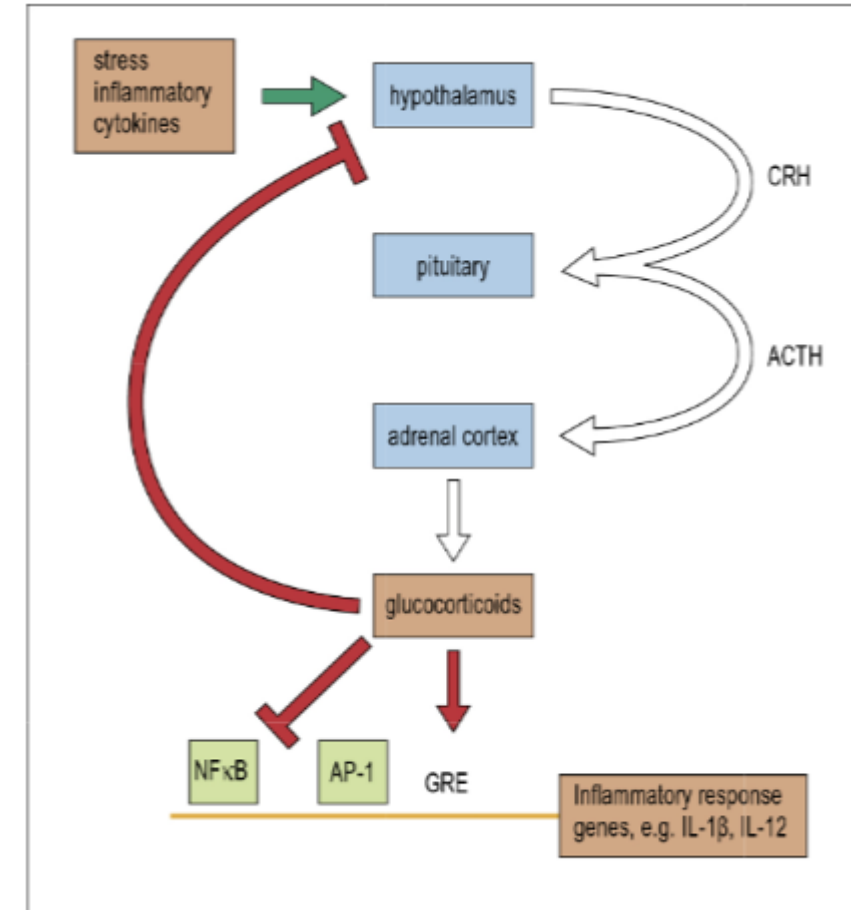
II. Imunodeficiențele secundare

1. Clasificarea imunodeficiențelor secundare – în funcție de factorul cauzator:

- A. Tratament terapeutic
- B. Sechele fiziologice
- C. Cancer
- D. Infecții

1.A. Tratament terapeutic

- Efecte secundare ale anumitor medicamente; glucocorticoizii induc ↓ citokinelor inflamatorii (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α)
- Tratament imunosupresor post-transplant (tacrolimus, sirolimus, ciclosporina A) → infecții oportuniste
- Tratament al afecțiunilor autoimune → scăderea răspunsului imun

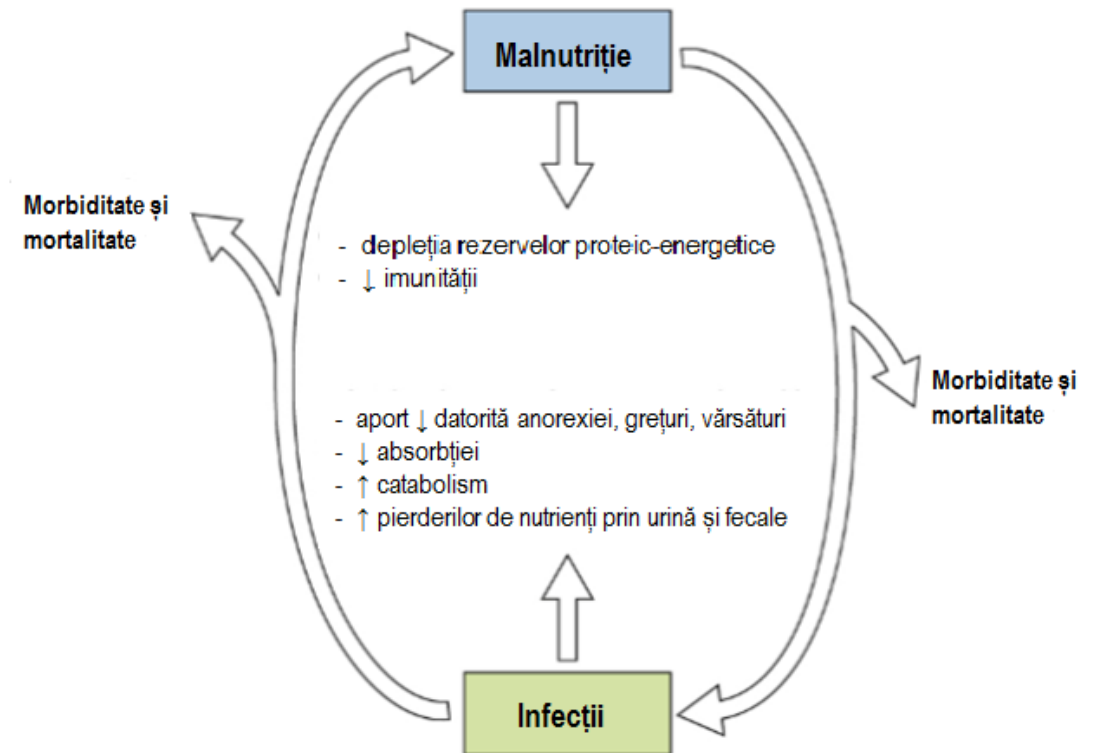


Rolul axei hipotalamo-hipofizo-adrenală în menținerea homeostaziei sistemului imun

II. Imunodeficiențele secundare

1.B. Sechele fiziologice

- **Stres** → scăderea funcției imune; vindecare întârziată a rănilor
- **Malnutriție** → scăderea capacității protectoare a sistemului imun împotriva infecțiilor (bacteriile se leagă mai ușor de celulele epiteliale)
- Absența unor componente esențiale din alimentație: glutamina (esențială pentru metabolismul energetic); fier, zinc, seleniu, vit. A, B6, C, E → scăderea funcției imune
- **Malnutriția protein-energetică**: atrofie limfoidă (timus → timectomie nutrițională), ↑ apoptozei timocitelor imature CD4+CD8+, ↓ nivelului limfocitelor T circulante; deficite funcționale ale IgA; producție ↓ a IL-2 și TNF-α (pro-inflamatorii)
- **Obezitatea**: alterarea răspunsului imun, incluzând citotoxicitatea, activitatea NK, abilitatea fagocitelor de a distruge bacteriile și fungii după ingestie



II. Imunodeficiențele secundare

1.C. Cancer

- Inhibarea expresiei anumitor clone de limfocite în bolile limfoproliferative în care proliferază limfocitele maligne → limitarea repertoriului imun = imunodeficiențe
- În macroglobulinemia Waldenstrom sunt secretate cantități mari de imunoglobuline → ↑ vâscozității sanguine
- Efecte secundare ale anumitor medicamente
- Tratament imunosupresor la cei care primesc transplant → infecții oportuniste
- Tratament al afecțiunilor autoimune → scăderea răspunsului imun

II. Imunodeficiențele secundare

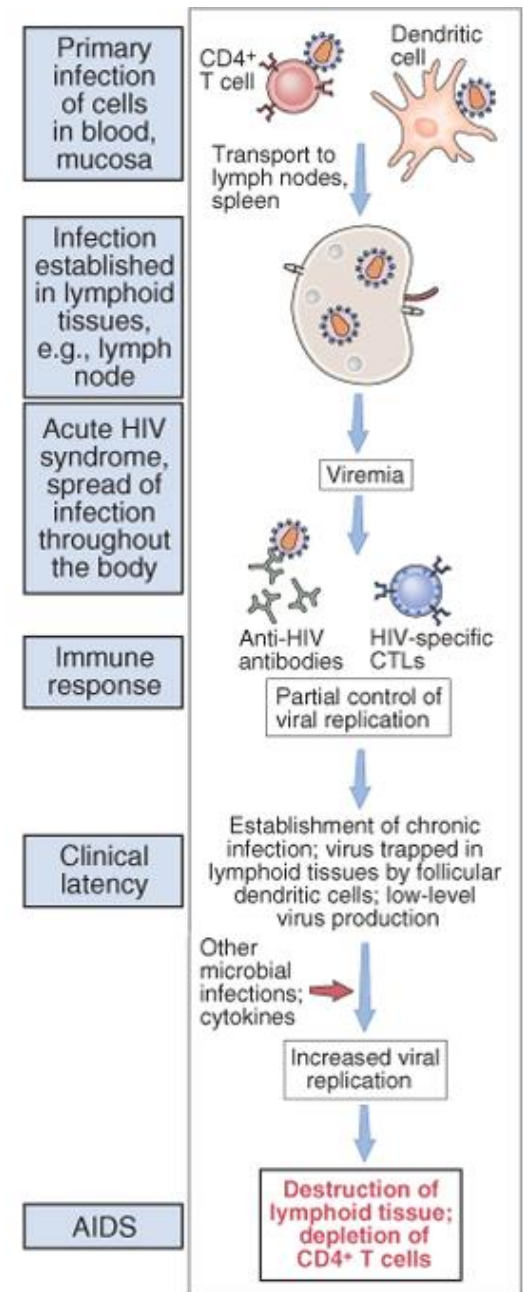
1.D. Infecții

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

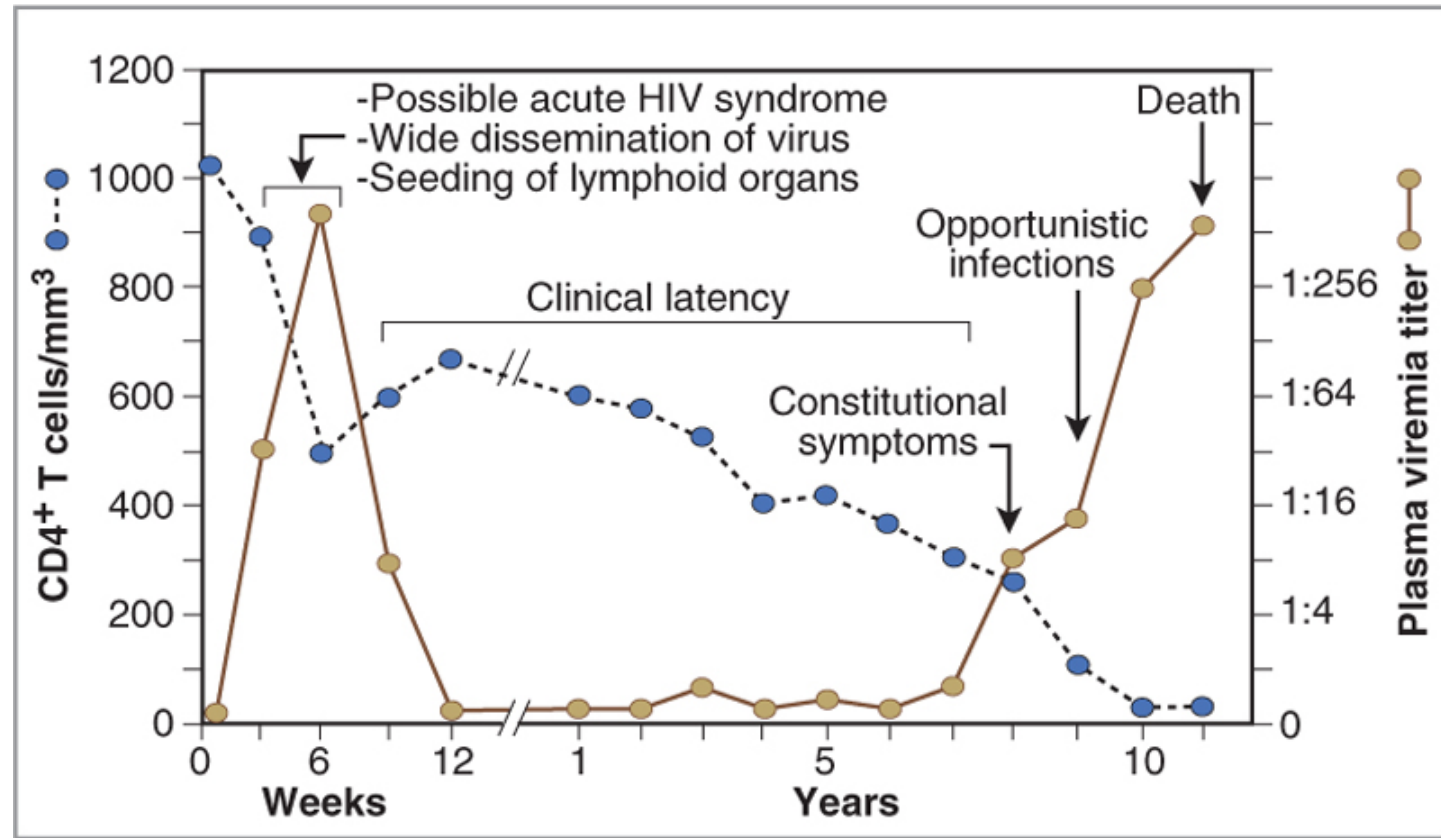
Infecția cu HIV (virusul imunodeficienței umane)

- 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



Infecția cu HIV

- HIV = lentivirus RNA monocatenar (RNA_{ss})
- **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 patogen) și **HIV-1** (cu mai multe subclase, notate A - K)
- Infectează limfocitele T CD4+, macrofage CD4+, celule dendritice

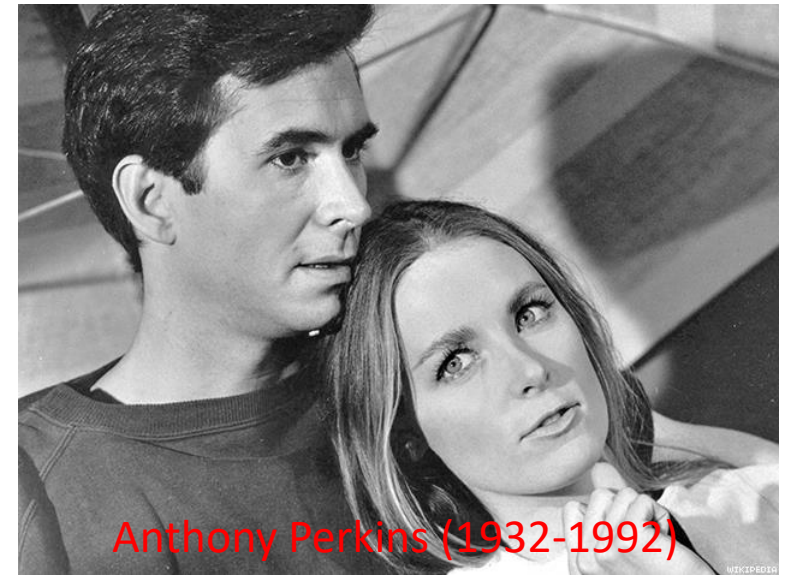




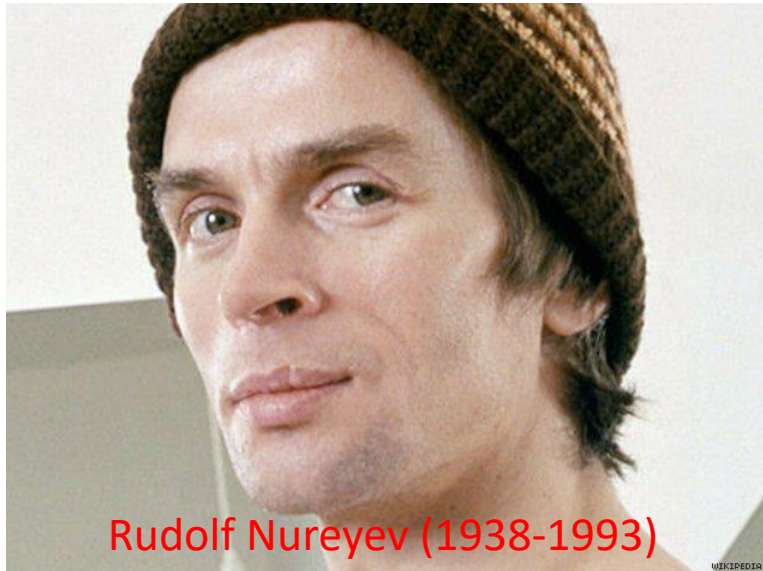
Rock Hudson (1925-1985)



Freddie Mercury (1946-1991)



Anthony Perkins (1932-1992)



Rudolf Nureyev (1938-1993)



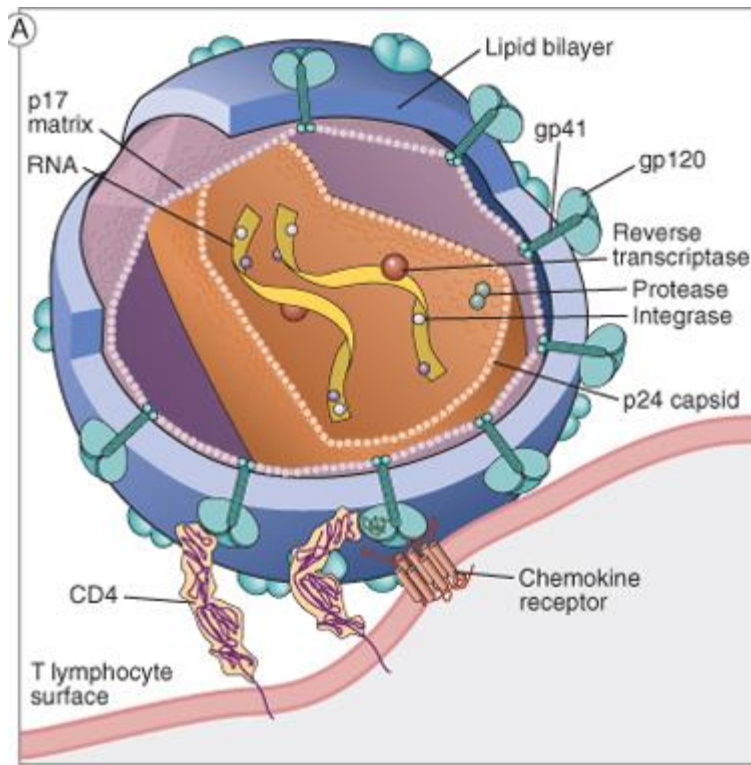
Elizabeth Glaser (1947-1994)

Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation to raise awareness about HIV in children



1 decembrie - Ziua mondială de combatere a SIDA

Structura HIV

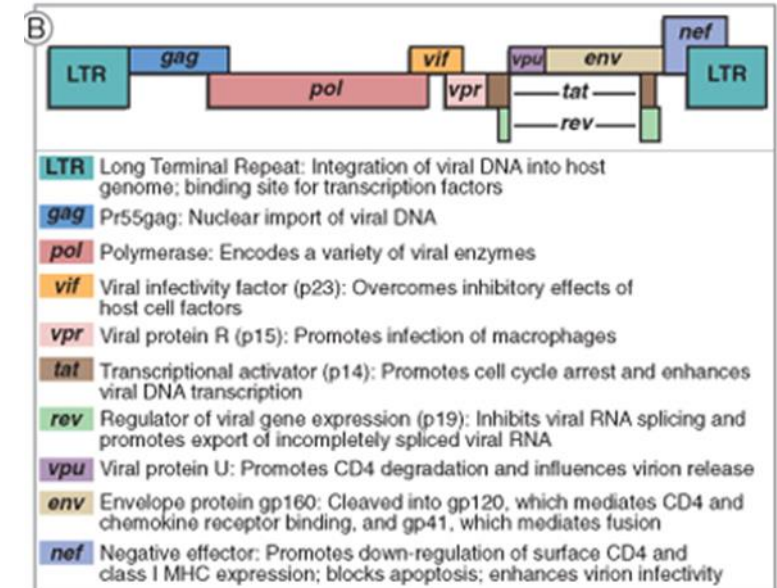


Virion HIV-1 lângă suprafața unui limfocit T

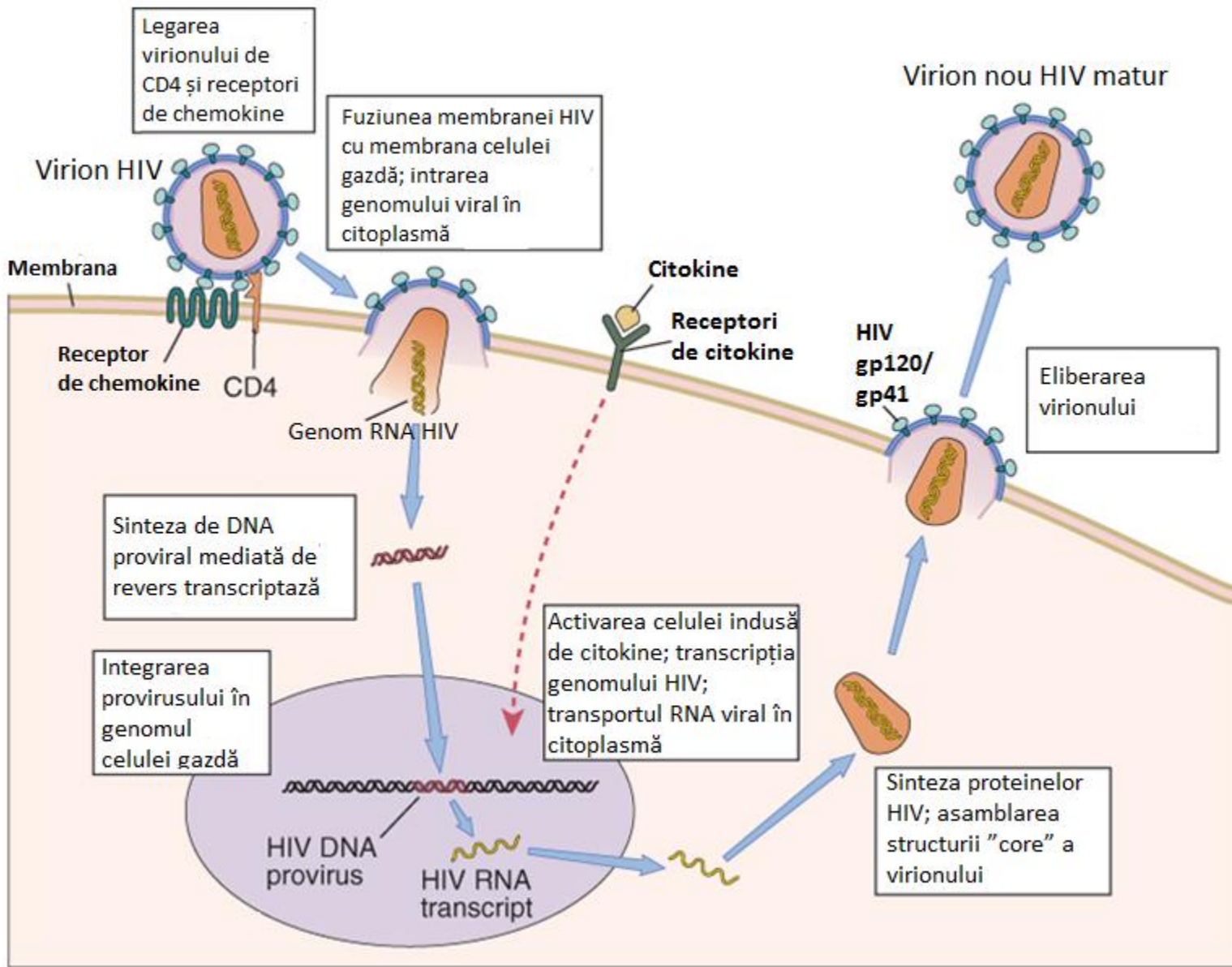
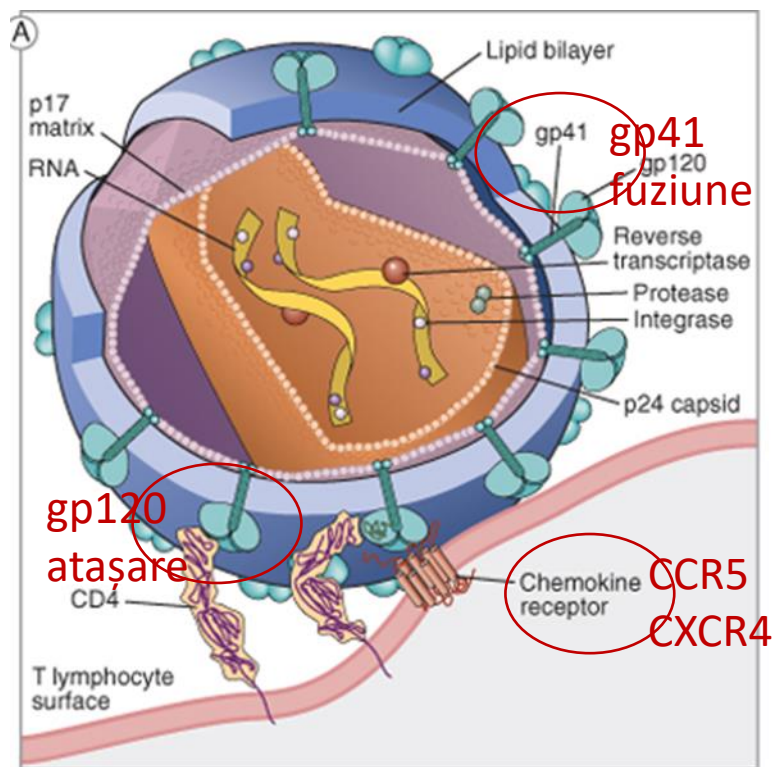
HIV-1 format din 2 lanțuri identice de RNA și enzime asociate – revers-transcriptaza, integraza, proteaza – împachetate într-un core conic, compus din proteina capsidică p24, o matrice înconjurătoare formată din proteina p17, toate înconjurate de o membrană fosfolipidică derivată din celula gazdă. Proteinele membranare virale gp41 și gp120 sunt legate de envelopă.

CD4 și receptorii chemokinici de pe suprafața celulei gazdă funcționează ca receptori ai HIV-1.

- LTR (long terminal repeats) – reglează expresia genelor virale, integrarea virusului în genomul gazdă și replicarea virală
- gag – codifică proteinele structurale core
- env – codifică glicoproteinele envelope gp120 și gp41, care se leagă non-covalent și sunt necesare pentru infectarea celulelor
- pol – codifică reverstranscriptaza, integraza și proteazele virale necesare replicării virale
- 6 alte gene reglatoare – *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr*, *vpu* – reglează replicarea virală și evaziunea virală



Ciclul de viață al HIV și mecanismul de intrare în celula gazdă

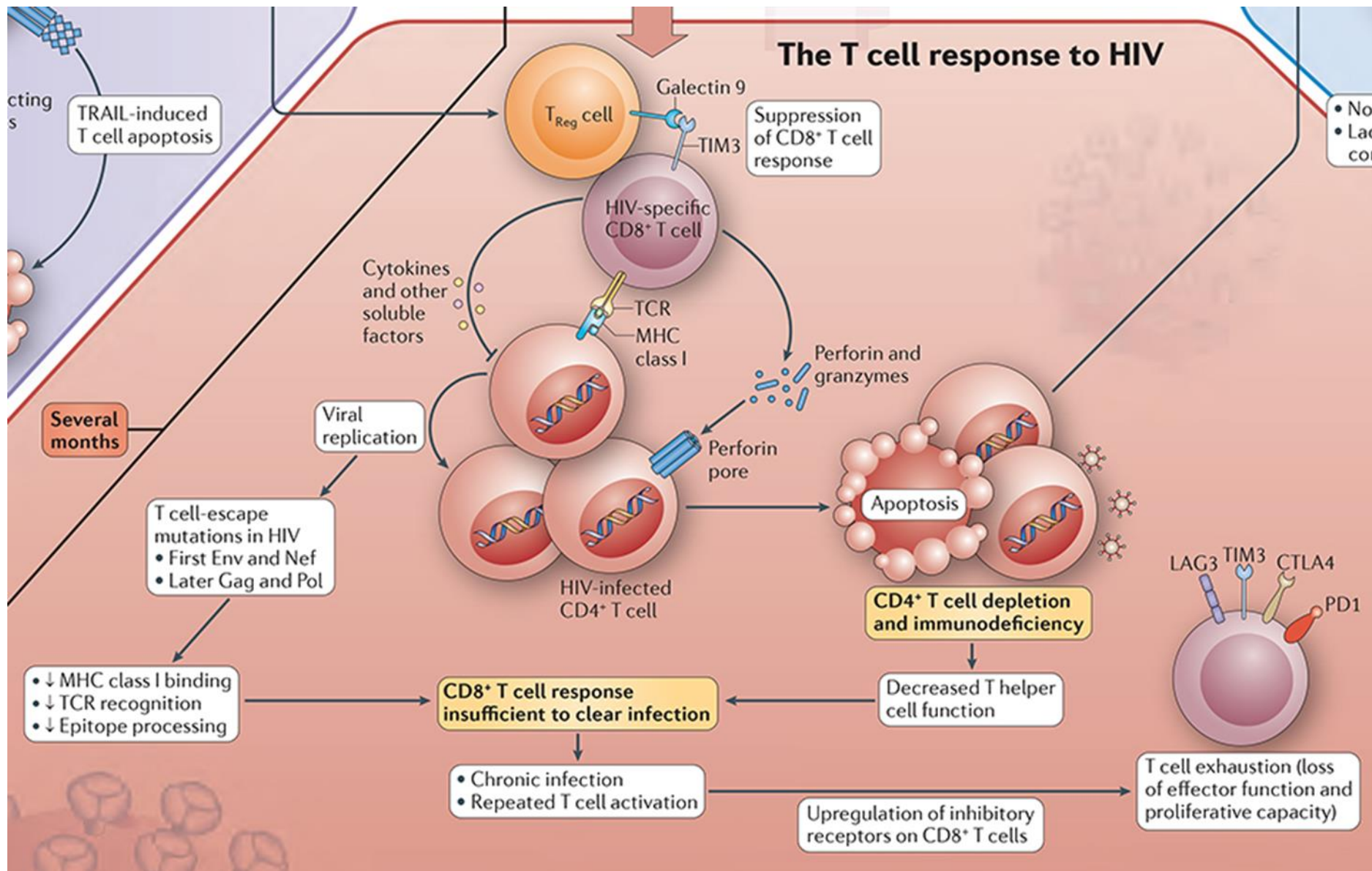


Virus M-tropic exprimă gp120 care se leagă de CCR5 (exprimat pe macrofage și limfocite T de memorie) = R5

Virus T-tropic se leagă de CXCR4 (exprimat pe limfocite T) = X4

Varianta R5X4 se leagă de ambele tipuri de receptori chemokinici

Răspunsul limfocitelor T la infecția cu HIV

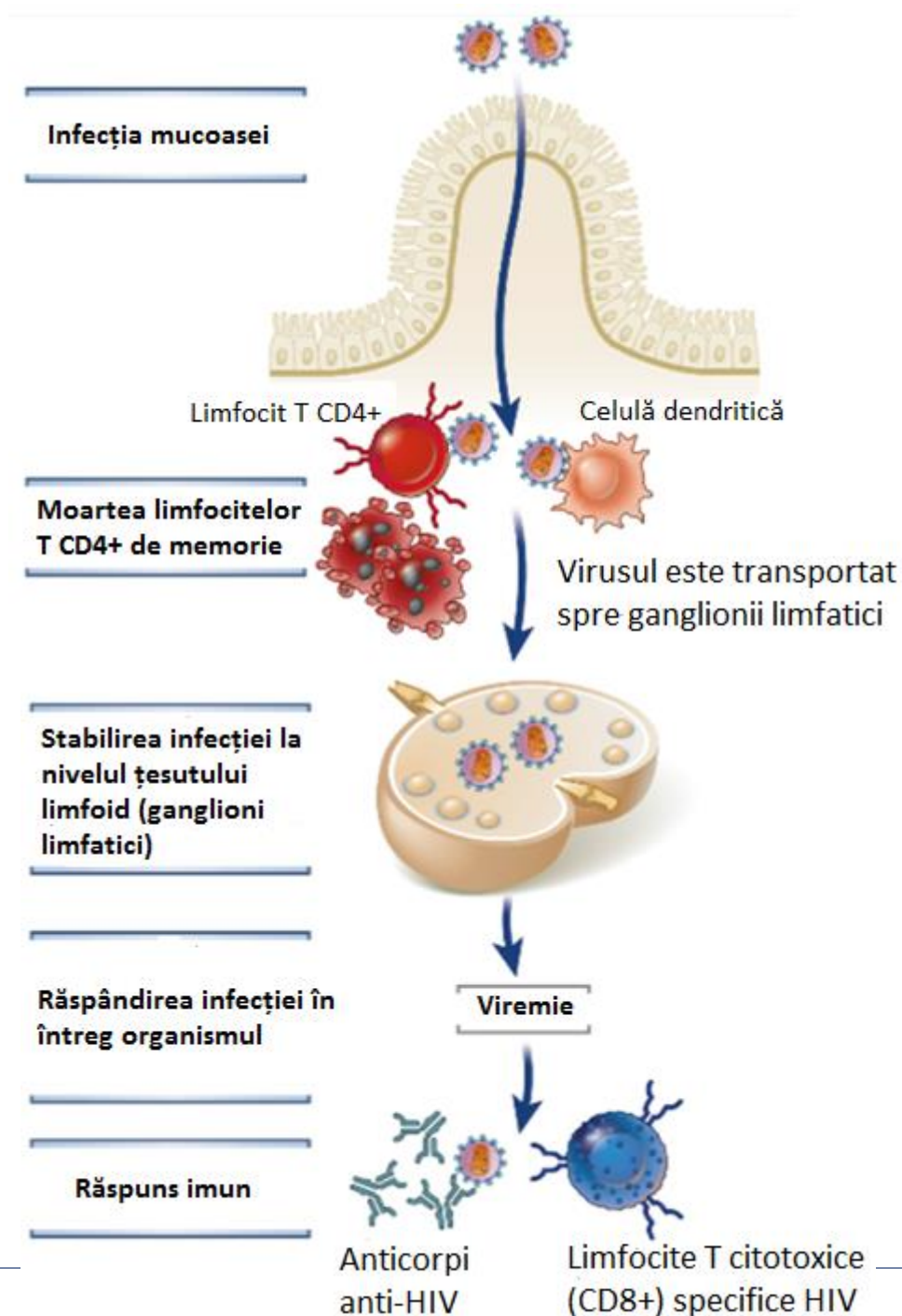


Patogeneza infecției cu HIV și SIDA

Boala HIV debutează cu infecție acută, care este doar parțial controlată de sistemul imun, avansând spre infecție cronică progresivă a țesuturilor limfoide periferice

Infecția acută este caracterizată prin infecția limfocitelor T CD4+ activate în țesutul limfoid asociat mucoaselor și distrugerea limfocitelor T CD4+ infectate direct sau colateral (în decurs de 2 săptămâni pot fi distruse o mare parte din limfocitele T)

Tranziția de la faza acută la **faza cronică** a infecției este acompaniată de diseminarea virală, viremie și dezvoltarea răspunsului imun adaptativ al gazdei



Patogeneza infecției cu HIV și SIDA

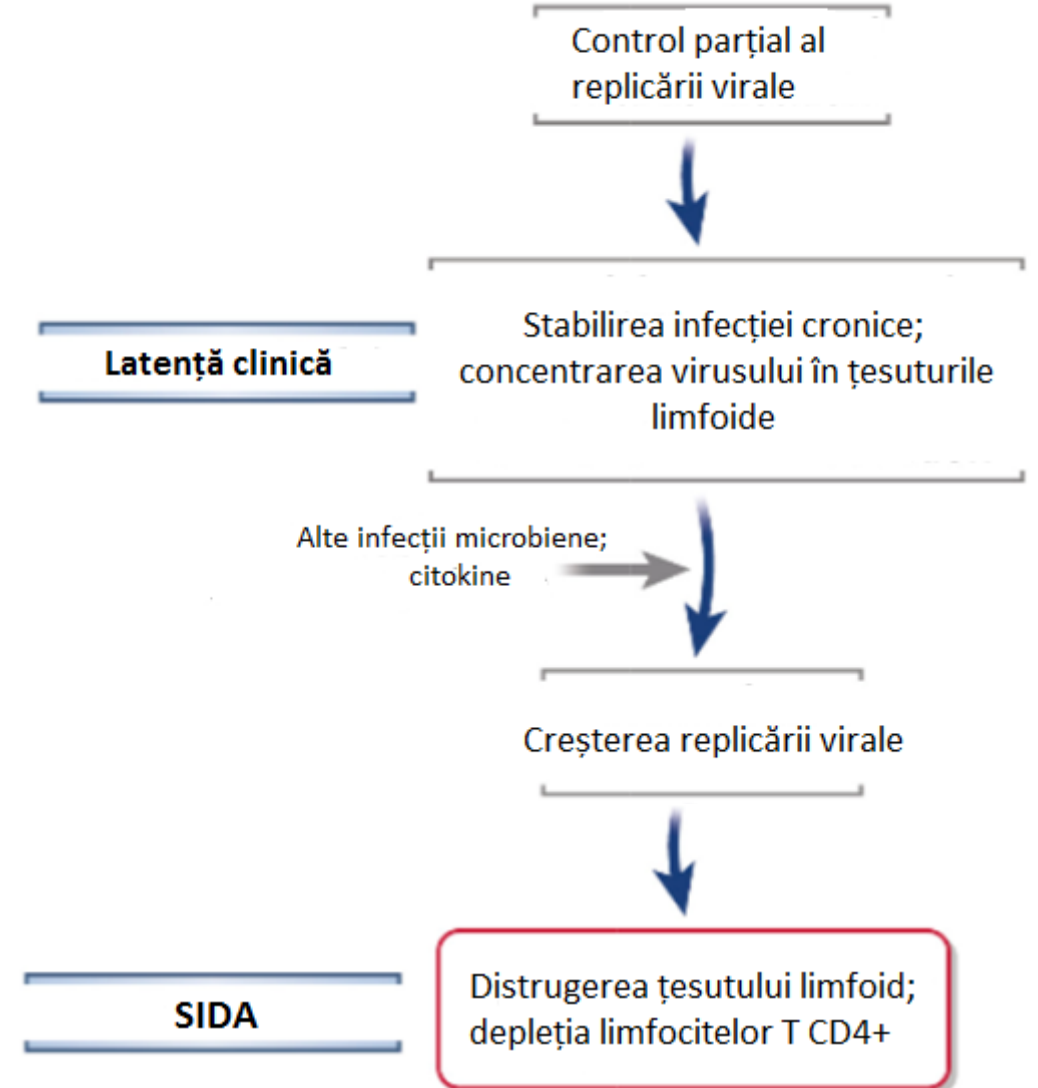
Latența clinică

În următoarea fază cronică a bolii, replicarea virusului HIV este realizată în ganglionii limfatici și splină, ducând la distrucție celulară ($1-2 \times 10^9$ CD4+ sunt distruse/zi)

- Sistemul imun rămâne competent și capabil să gestioneze majoritatea infecțiilor cu agenți patogeni oportuniști
- Nu sunt prezente/reduce manifestări clinice ale infecției cu HIV
- Majoritatea limfocitelor T circulante nu sunt infectate (0,1%)

SIDA = Scăderea funcției sistemului imun înăscut și dobândit

- Efecte citopatice ale infecției virale
- Distrugerea directă a LT CD4+ de către LT CD8+ (citotoxice)
- Activarea inflamazomului și eliminarea celulelor infectate prin piroliză

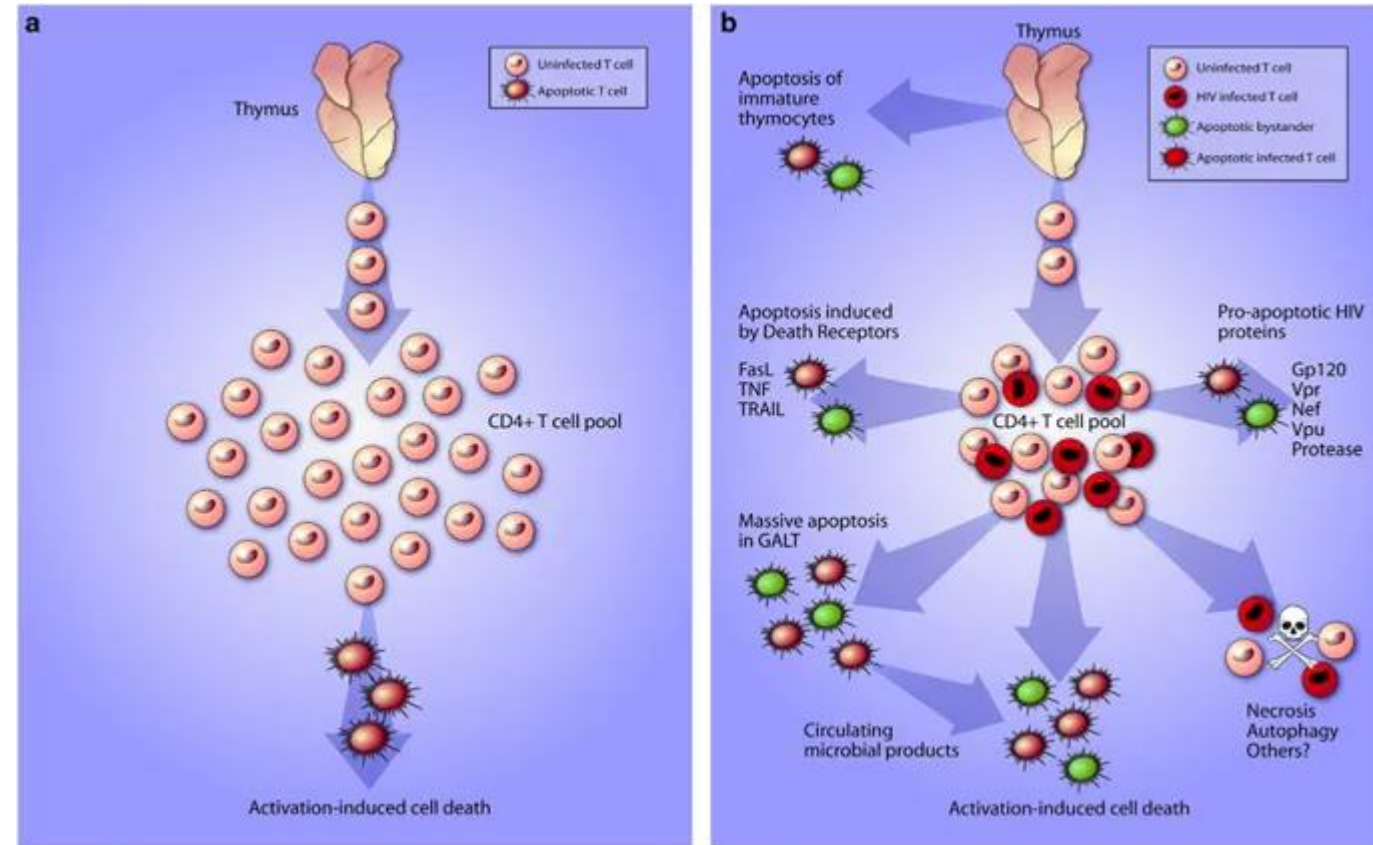


Mecanisme ale imunodeficienței indusă de HIV

Răspuns imun înnăscut ↓

Răspuns imun dobândit ↓

1. Efect direct al infecției virale
 - ↑ permeabilității membranare și influx masiv de Ca^{2+} → apoptoză sau liză osmotică (influx de apă)
 - Producția virală interferă cu sinteza celulară de proteine → moarte celulară
 - Membrana LT infectate fuzionează cu LT CD4+ neinfectate (interacțiuni dintre gp120-CD4) → celule gigante multinucleate / sinciții
2. Distrugerea LT CD4+ infectate de către CTL (LT CD8+, citotoxice)
3. Distrugerea LT inactivate, care sunt permissive pentru infectarea virală, dar nu pentru producția de virus;



Evoluția clinică a bolii HIV

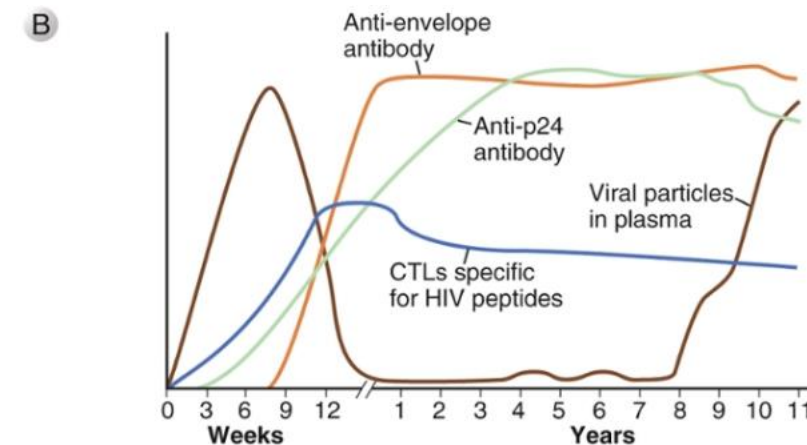
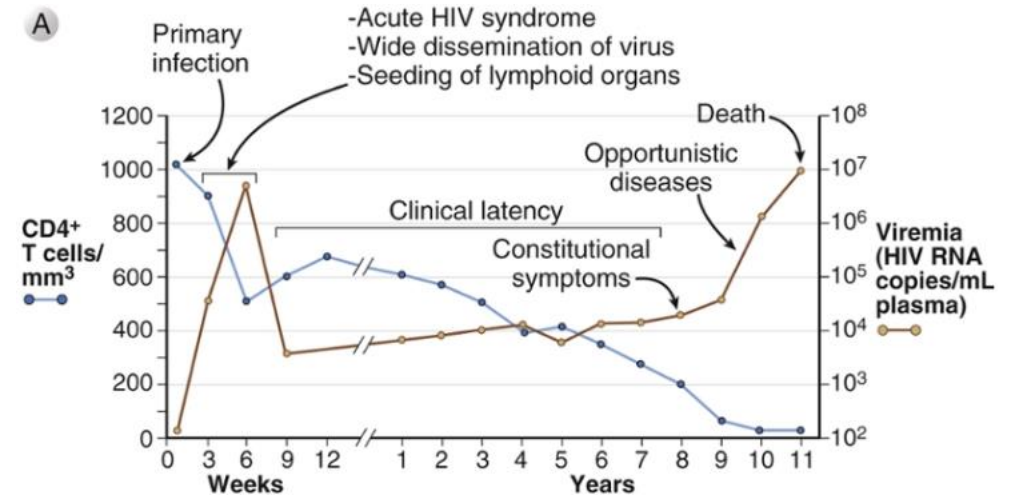
La aproximativ 12 săptămâni de la infecție, viremia este redusă (detectabilă prin RT-PCR) și poate rămâne redusă timp de mai mulți ani

Nr. de LT CD4+ prezintă un declin progresiv în cursul acestei perioade de latență, datorită replicării virale active și a infecției LT la nivelul ganglionilor limfatici
Scăderea nr. de LT CD4+ la nivelul critic de 200/mm³ crește riscul de infecții și alte manifestări caracteristice SIDA

Răspunsul imun al CTL la HIV este detectabil la 2-3 săptămâni de la infecția inițială, cu un vârf la 9-12 săptămâni

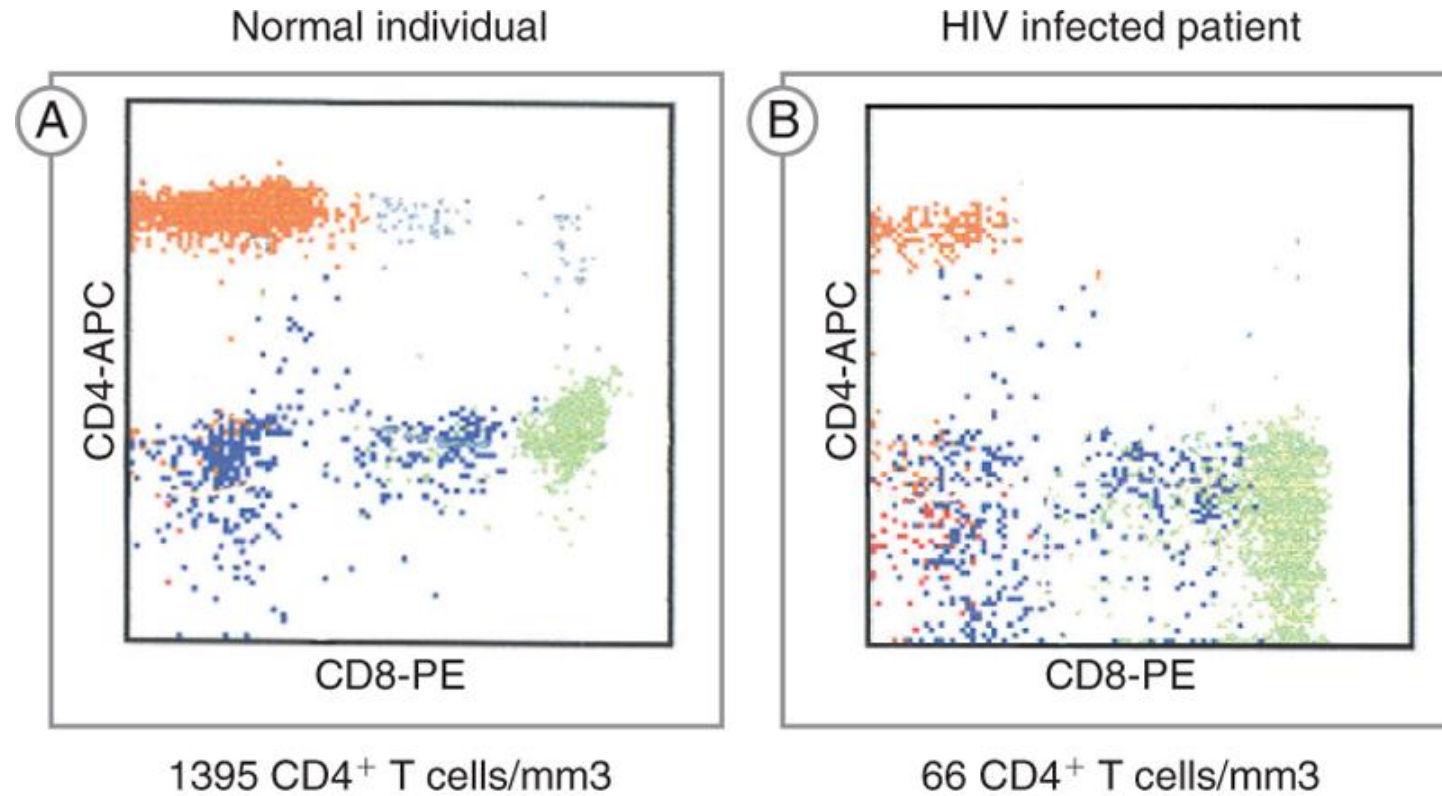
10% dintre CTL sunt specifice pentru HIV la 12 săptămâni

Răspunsul imun umoral prezintă un vârf la 12 săptămâni



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+



Există indivizi homozigoți pentru deleția a 32 bp în alela CCR5 (CCR5Δ32), care sunt foarte rezistenți la infecția cu virusul HIV R5, dar rămân susceptibili la infecția cu virusul HIV X4/R4 (coreceptor CXCR4)

Tratamentul infecției cu HIV

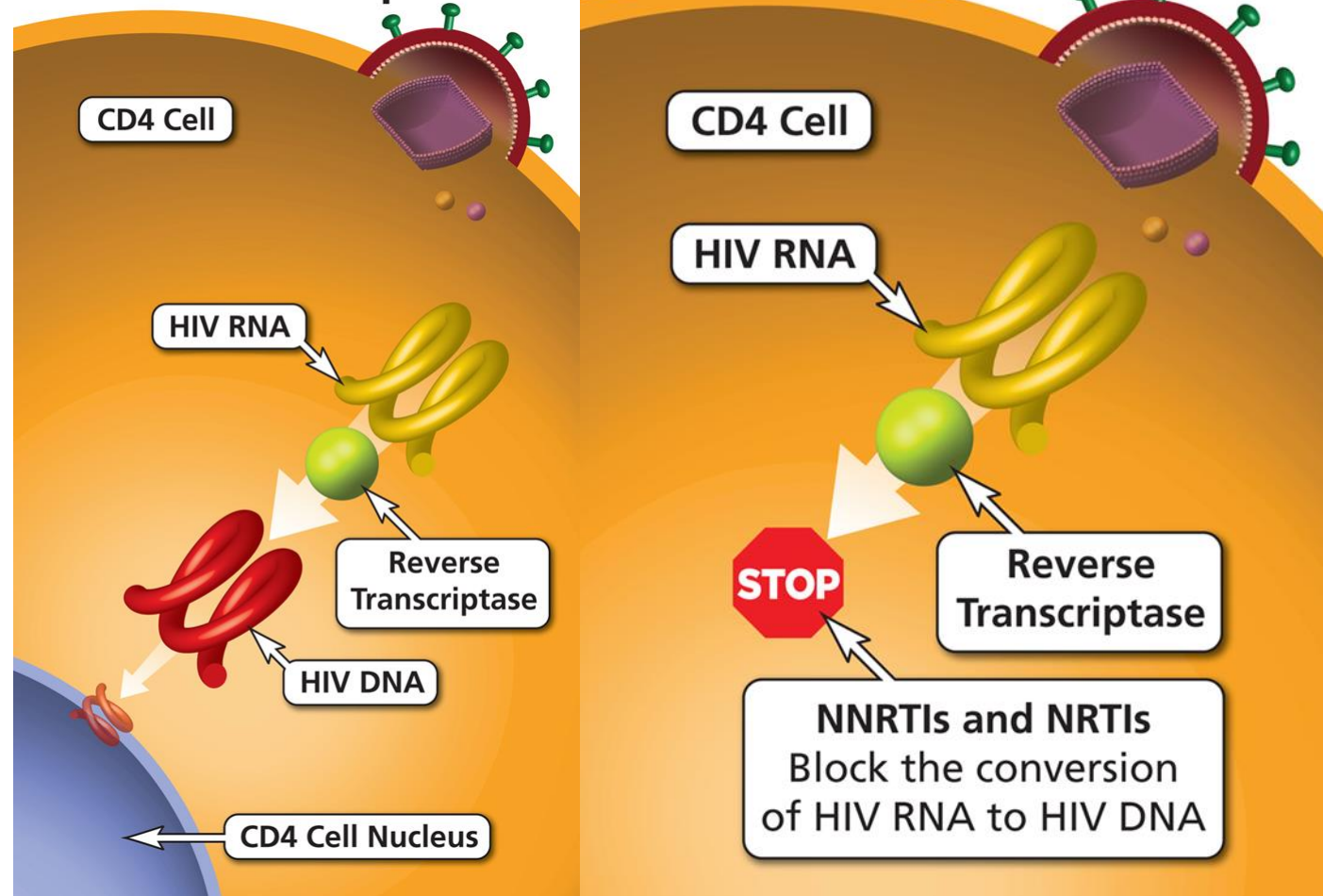
Clase de medicamente anti-HIV

- Terapia anti-retrovirală este inițiată când pacientul devine simptomatic sau când nr. limfocitelor T CD4+ scade sub 350/mm³
- 1. **Inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază** (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors - NNRTIs) – nevirapina, delavirdina, etavirina
- 2. **Inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază** (Nucleoside reverse transcriptase inhibitors - NRTIs) – zidovudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir
- 3. **Inhibitori de protează** (protease inhibitors - PIs) – ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, fosamprenavir
- 4. **Inhibitori de fuziune** - enfuvirtid
- 5. **Antagoniști ai CCR5 (CCR5s)** (inhibitori de intrare/de coreceptori) – maraviroc
- 6. **Inhibitori de integrază** (Integrase strand transfer inhibitors - INSTIs) – raltegravir și elvitegravir
- 7. **Inhibitori de maturație** (în fază de studii clinice) – bevirimat

Tratamentul infecției cu HIV

1. **Inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază** (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors - NNRTIs) – nevirapina, delavirdina, etavirina
2. **Inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază** (Nucleoside reverse transcriptase inhibitors - NRTIs) – zidovudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir

Reverse Transcription

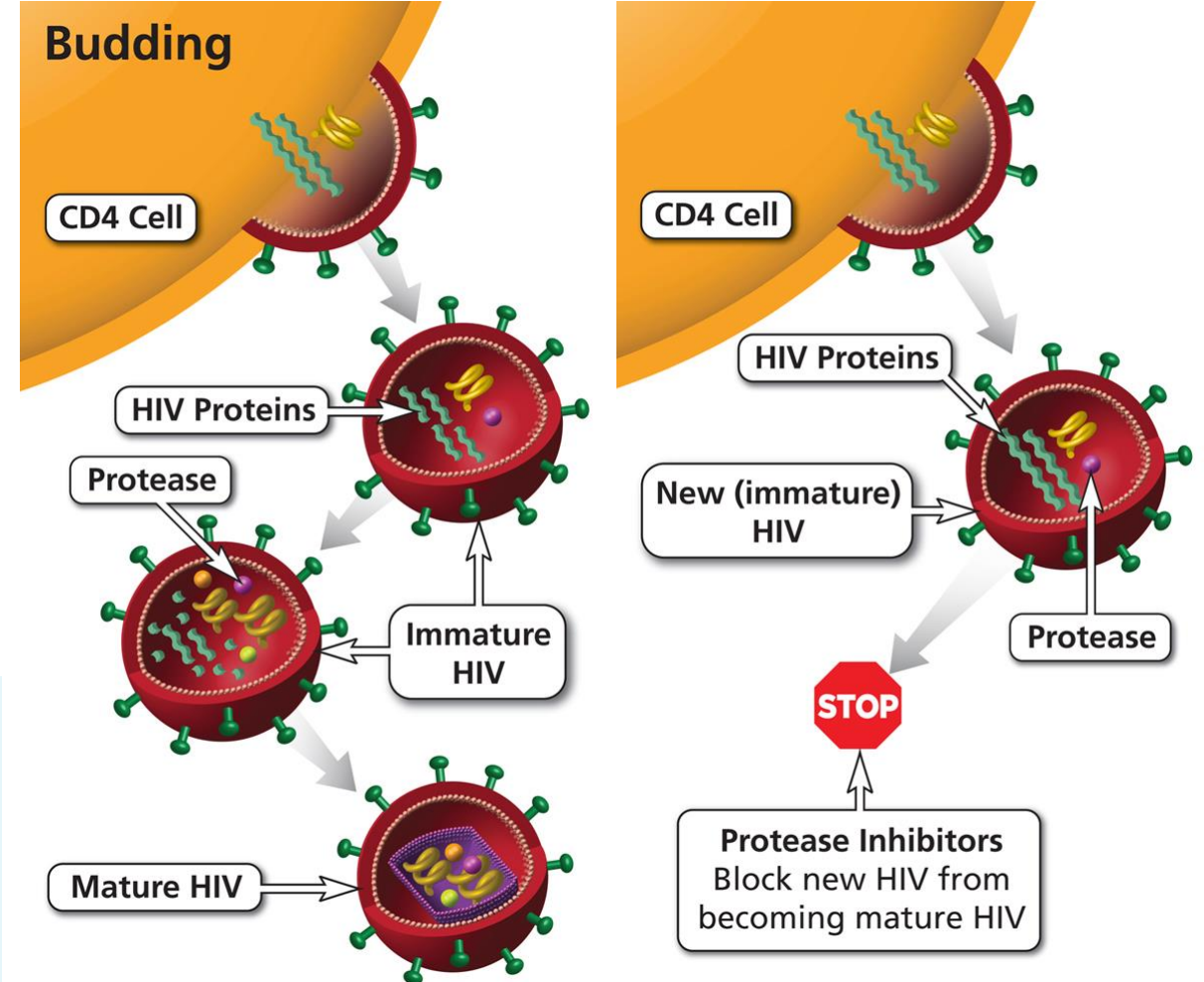


- Se integrează în ADN-ul proviral și oferă virusului nucleozide false pentru replicare, împiedicând alungirea catenei ARN și rezultând un virus incomplet și inactiv
- Activi în mtrivă HIV-1 și HIV-2
- Efecte adverse: cefalee, astenie, mialgii, miopatie, neuropatie periferică, disfuncție hepatică, mielosupresie, neutropenie

Tratamentul infecției cu HIV

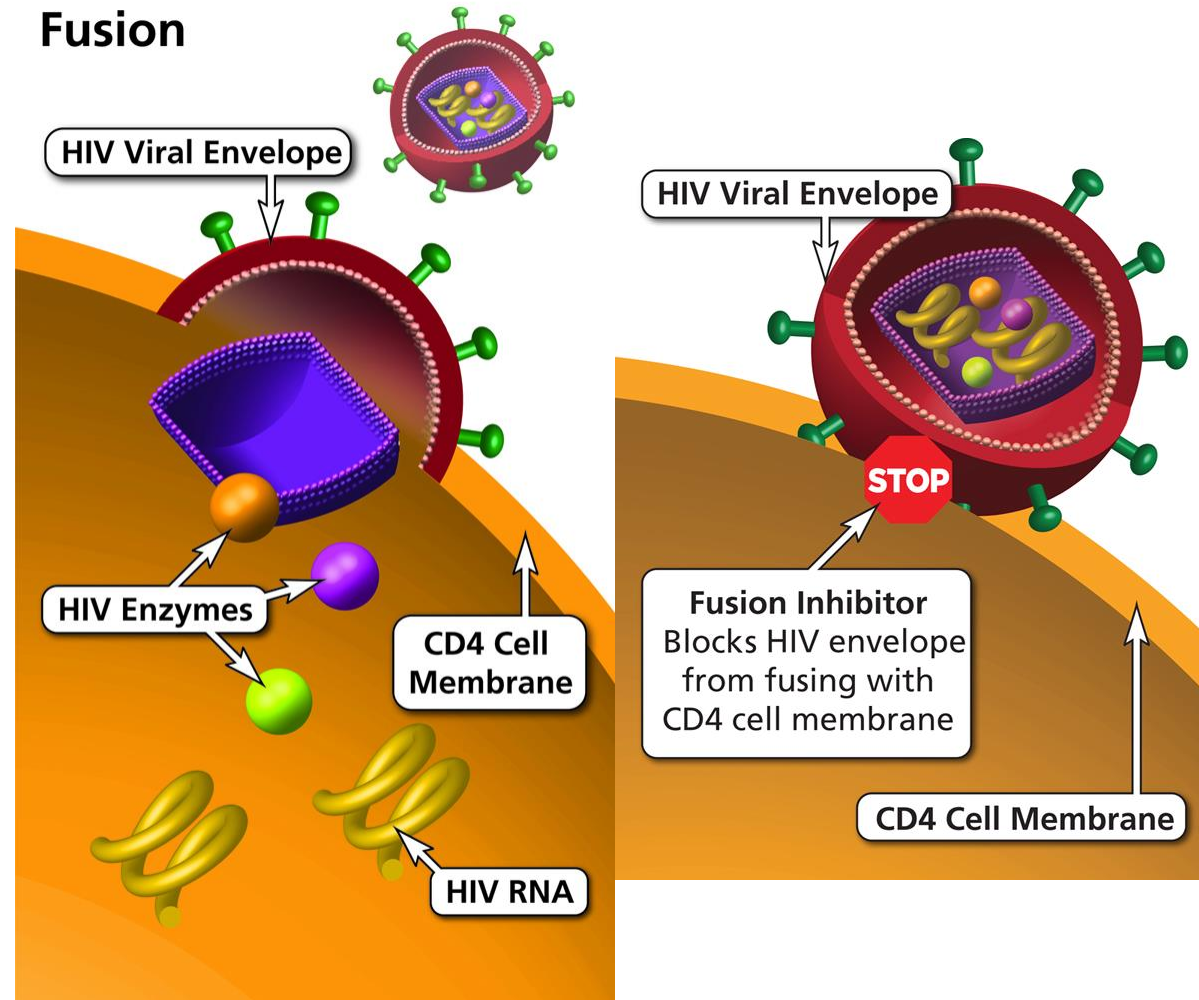
3. **Inhibitori de protează** (protease inhibitors - PIs) – ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, fosamprenavir

- Blochează proteaza la nivelul asamblării proteinelor virale
- Sunt inductori enzimatici ai CYP1A2 și inhibitori enzimatici ai CYP3A4 și CYP2D6
- Sunt susceptibili la numeroase interacțiuni medicamentoase



Tratamentul infecției cu HIV

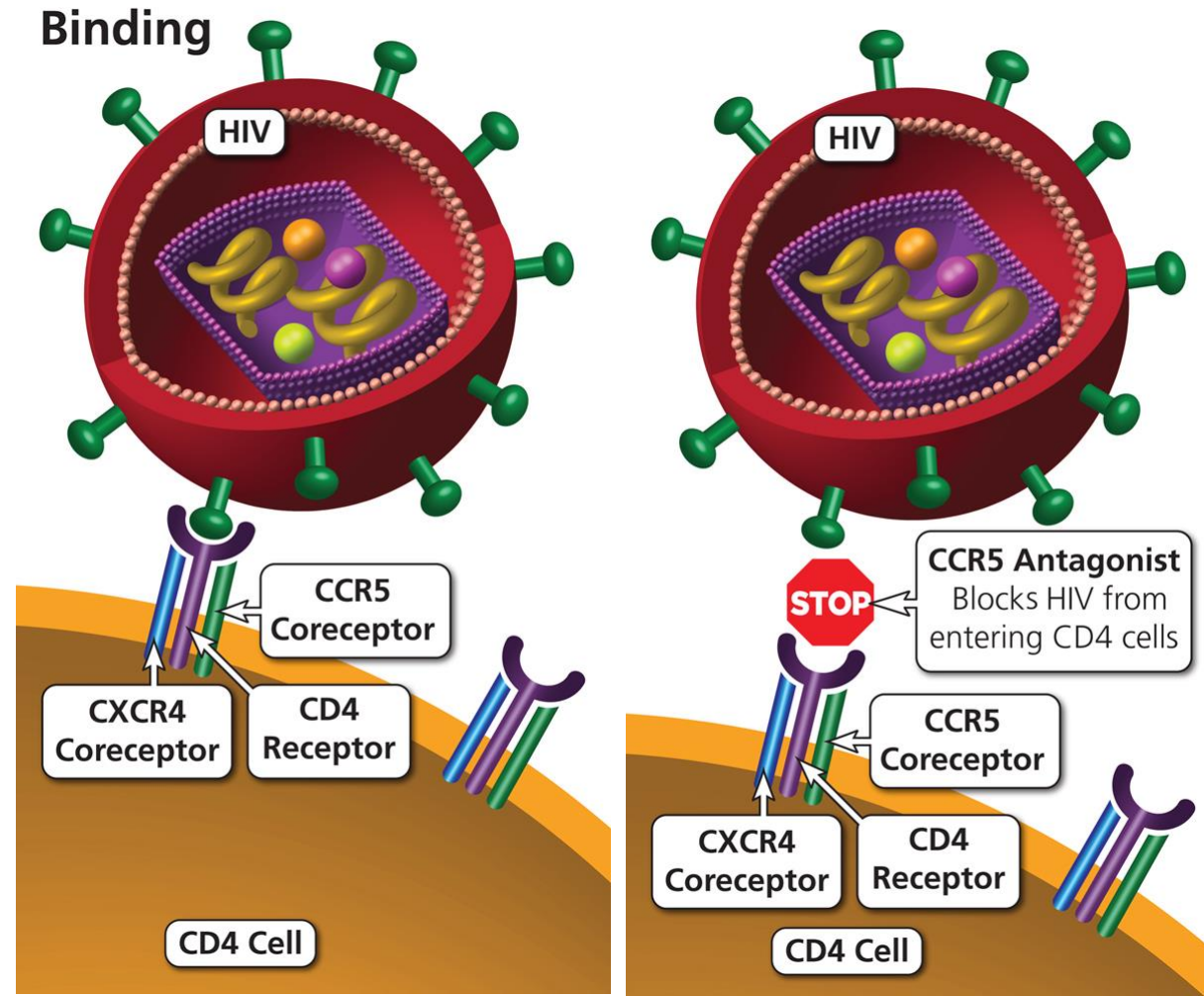
4. Inhibitori de fuziune - enfuvirtid



Blochează fuziunea virusului cu celula țintă, care are loc prin intermediul glicoproteinei transmembranare gp41

Tratamentul infecției cu HIV

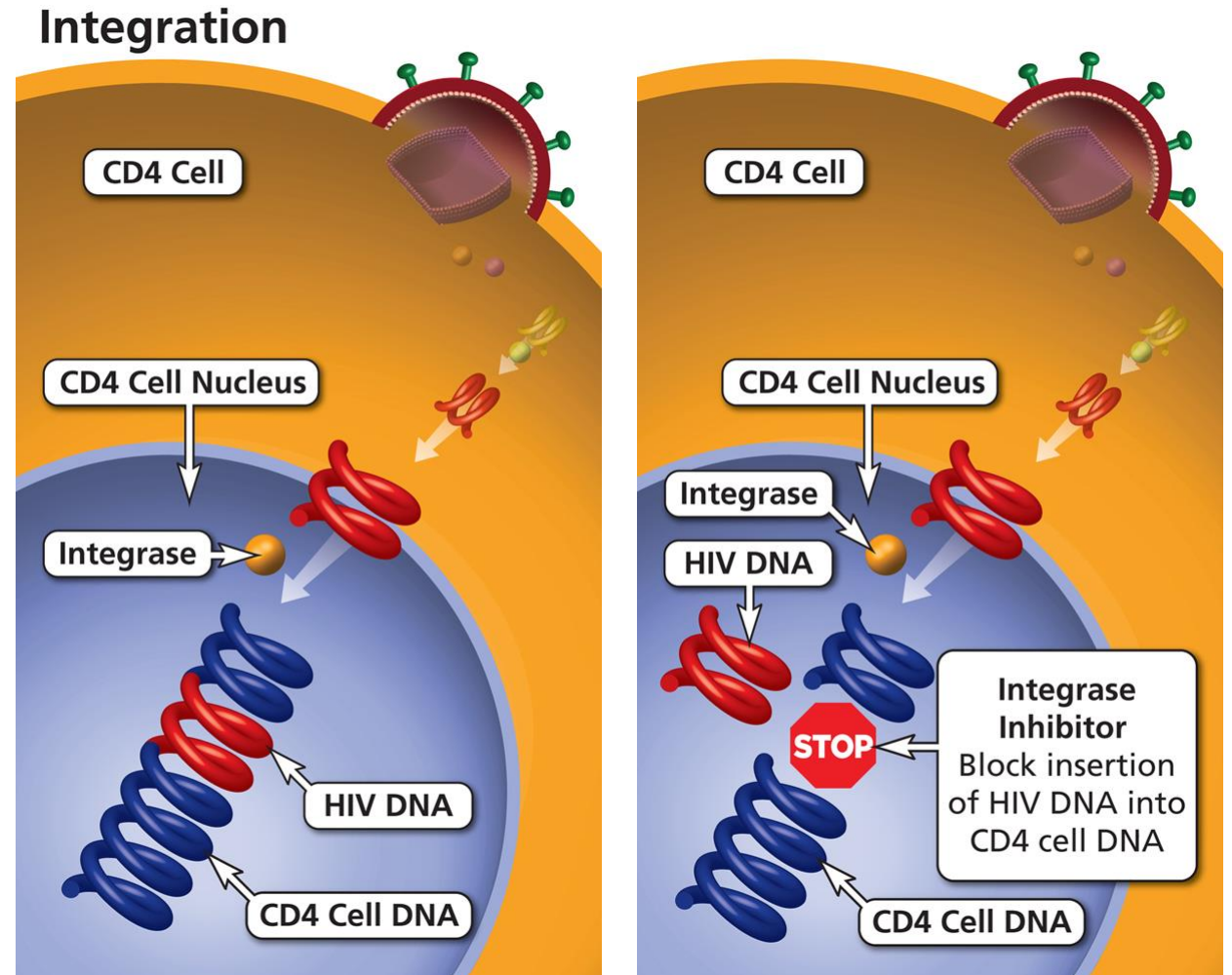
5. Antagoniști ai CCR5 (CCR5s) (inhibitori de intrare/de coreceptori) – maraviroc



Blochează proteina CCR5 de pe suprafața celulelor țintă (limfocite T CD4+) și împiedică pătrunderea virusului în celulă

Tratamentul infecției cu HIV

6. **Inhibitori de integrază** (Integrase strand transfer inhibitors - INSTIs) – raltegravir și elvitegravir

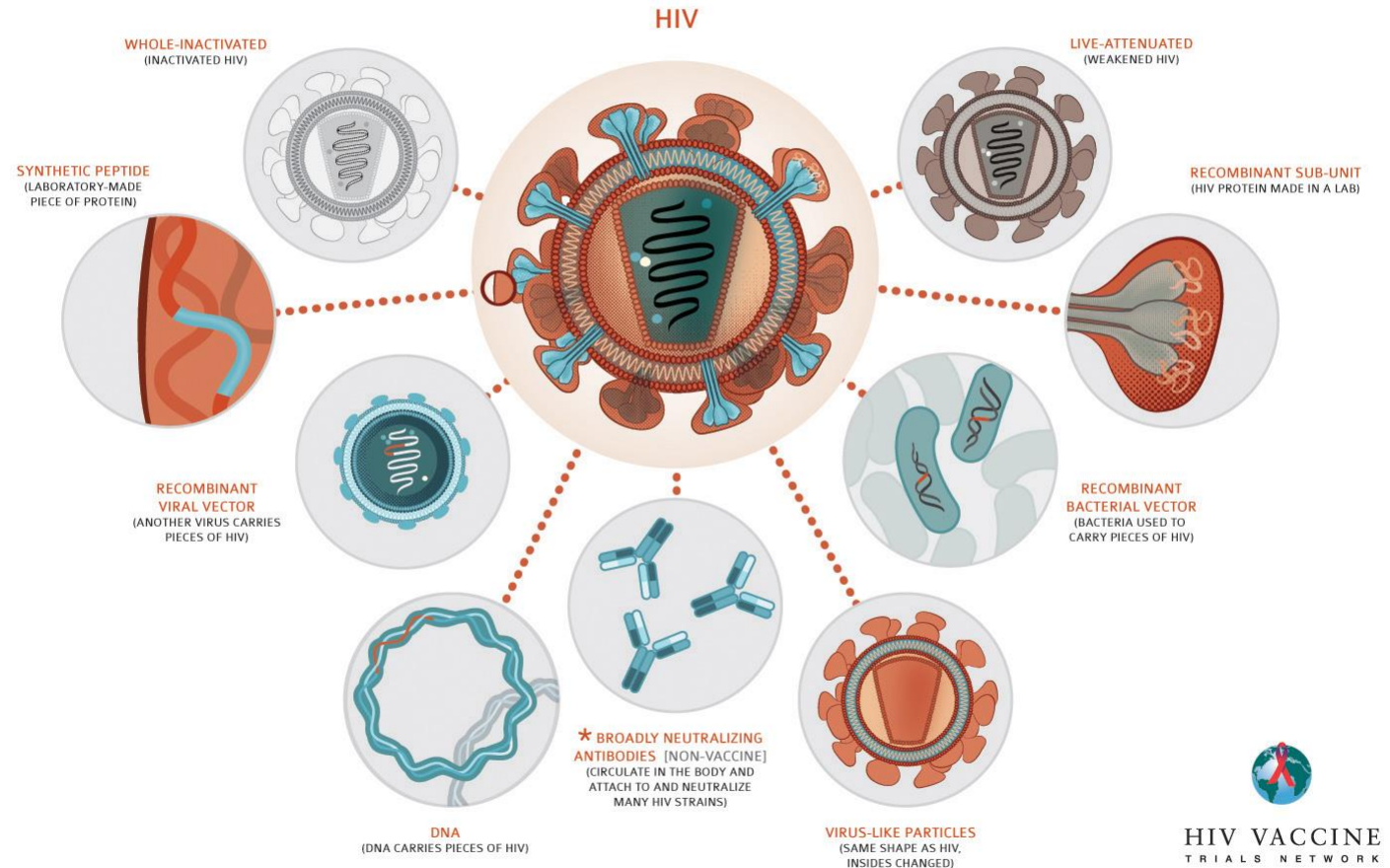


Blochează integrarea ADN-ului proviral în genomul celulei gazdă

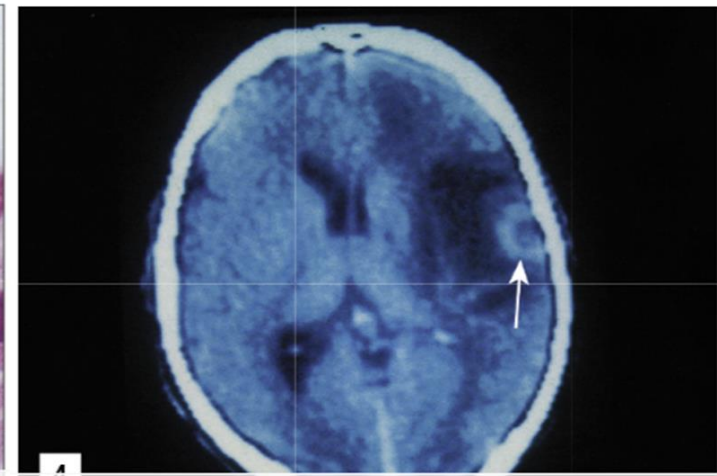
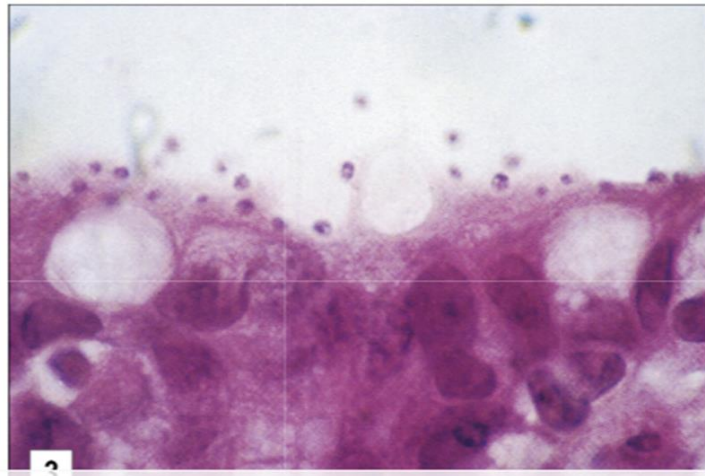
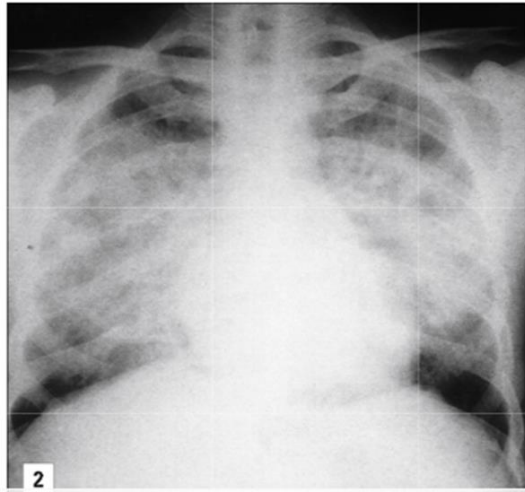
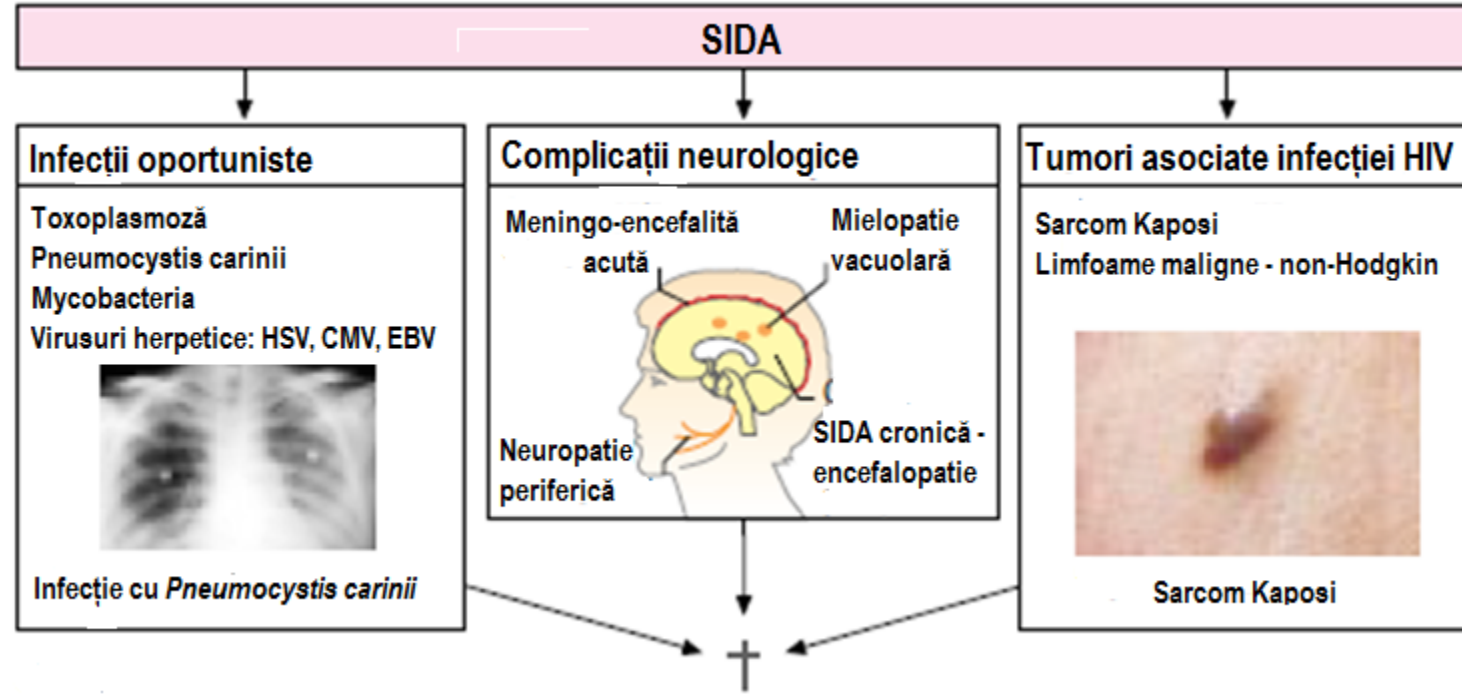
Tratamentul infecției cu HIV – dezvoltarea de vaccinuri

1. Vaccin inactivat / HIV inactivat
2. Peptide sintetice / fragmente sintetice
3. Vector viral recombinat / virus carrier pentru fragmente HIV
4. DNA carrier pentru fragmente HIV
5. Anticorpi neutralizanți cu spectru larg
6. Particule virus-like / formă similară HIV, modificate la interior
7. Vectori bacterieni recombinanți / bacterii carrier pentru fragmente HIV
8. Subunități recombinante / proteine HIV obținute în laborator
9. Vaccin viu atenuat / HIV atenuat

VACCINE AND RELATED* DESIGNS



Evoluție – complicații



1. Leziuni multiple **sarcom Kaposi** (virus HHV-8 = Kaposi's sarcoma-related herpesvirus)
2. Radiografie toracică pacient cu pneumonie *Pneumocystis jirovecii* – opacifiere interstițială bilaterală
3. Biopsie intestin subțire pacient cu diaree datorată cryptosporidia – puncte mici roz
4. CT cranian pacient cu **toxoplasmoză** cerebrală la nivelul emisferei drepte

Tratamentul curativ al infecției cu HIV – Berlin Patient



Mary Ann Liebert, Inc. publishers

AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES

Journals

Search

Alerts

[AIDS Res Hum Retroviruses](#). 2015 Jan 1; 31(1): 2–3.

doi: [10.1089/aid.2014.0224](https://doi.org/10.1089/aid.2014.0224)

PMCID: PMC4287108

PMID: [25328084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25328084/)

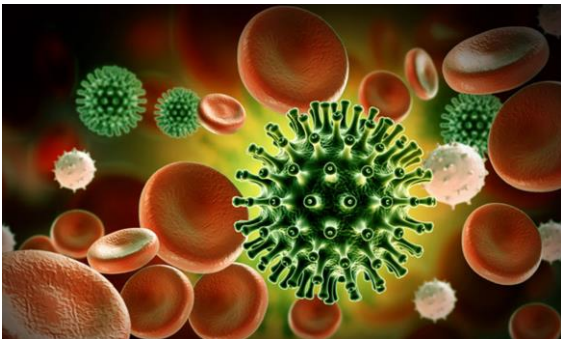


I Am the Berlin Patient: A Personal Reflection

[Timothy Ray Brown](#)

“My name is Timothy Ray Brown and I am the first person in the world to be cured of HIV”.

Transplant de măduvă osoasă hematogenă – celule stem



CCR5Δ32

Tratamentul curativ al infecției cu HIV – London Patient

The New York Times

H.I.V. Is Reported Cured in a Second Patient, a Milestone in the Global AIDS Epidemic

Scientists have long tried to duplicate the procedure that led to the first long-term remission 12 years ago. With the so-called London patient, they seem to have succeeded.

Flash Sale—Save 50%.

THE
NEW YORKER

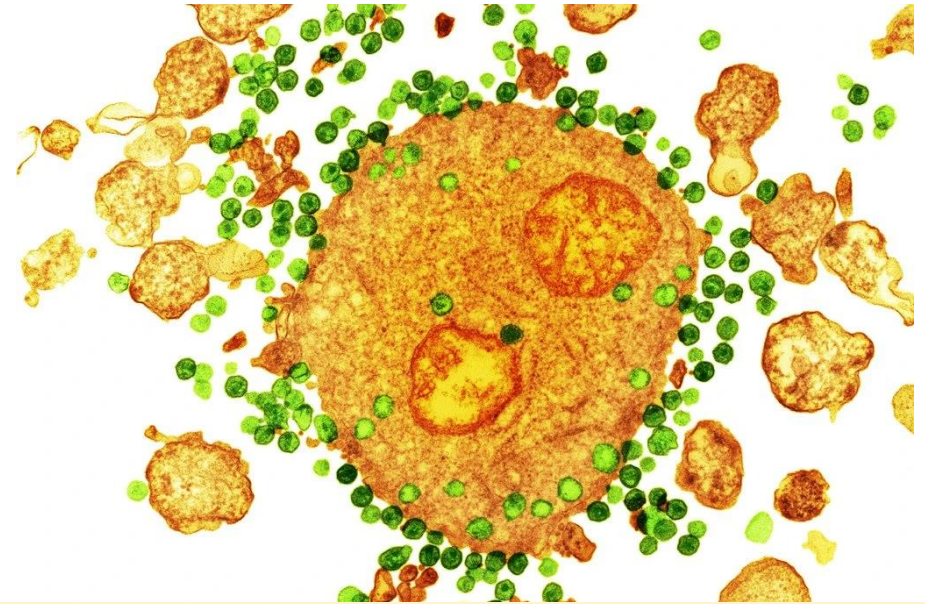
News Books & Culture Fiction & Poetry Humor & Cartoons Magazine Crossword Video Podcasts Archive Goir

DAILY COMMENT

THE LONDON PATIENT AND A PLAN TO END THE H.I.V. EPIDEMIC IN THE UNITED STATES



By Jerome Groopman March 9, 2019



TEM colorat virus HIV (verde) care se atașează de un limfocit (oranj) [NIBSC/Science Source]



Adam Castillejo

Identity revealed in 09.03.2020

MCQs

1. Un copil de 5 ani prezintă o deleție minoră la nivelul cromozomului 22, dezvoltare timică redusă și deficit semnificativ al funcției limfocitelor T. Cea mai probabilă etiologie a acestor manifestări este:
 - A. Deficit de adenozin dezaminază (ADA)
 - B. Sindrom Chediak – Higashi
 - C. Sindrom diGeorge
 - D. Angioedem erediatar
 - E. Imunodeficiență severă combinată

2. Care mecanism este afectat la un copil de 3 ani cu defect X-lincat al tirozin-kinazei Bruton:
 - A. Eliminarea bacteriană mediată de anticorpi
 - B. Formarea complexului de atac membranar
 - C. Răspuns imun de hipersensibilitate de tip întârziat
 - D. Secreția de IFN- γ al limfocitelor T CD4+
 - E. Migrarea precursorilor limfocitelor T spre timus

MCQs

3. Un nou-născut de 6 luni prezintă diaree, infecții fungice extinse, erupții cutanate și nu are câștig ponderal. Funcția limfocitelor T și B este redusă, dar timusul are dimensiuni normale. Cel mai bun tratament pentru refacerea permanentă a imunității ar fi:
- A. Un cocktail de antibiotice administrate la intervale regulate
 - B. Transplantul de măduvă osoasă hematogenă
 - C. Administrarea periodică de imunoglobuline
 - D. Izolarea în mediu antiseptic
 - E. Administrarea hormonilor timici toată viața
4. O femeie de 21 de ani prezintă în antecedente episoade recurente de edem la nivelul submucoasei și a țesutului subcutanat gastrointestinal și al tractului respirator. Nivelul inhibitorilor de C1 este mai puțin de 5% din valoarea de referință. Care ar putea fi diagnosticul în acest caz?
- A. Sindrom diGeorge
 - B. Angioedem ereditar
 - C. Imunodeficiență nutrițională
 - D. Hemoglobinurie paroxistică nocturnă
 - E. Sindrom Wiscott-Aldrich

Teste inițiale		Investigații la interval de 3 luni	
Test	Rezultat (valori normale)	Test	Rezultat (valori normale)
HGB (g / dl)	12.8 (13.5 - 18.0)	HGB (g / dl)	10.4 (13.5 - 18.0)
PLT (x 10 ⁹ / l)	128 (150 - 400)	PLT (x 10 ⁹ / l)	104 (150 - 400)
WBC (x 10 ⁹ / l)	6.2 (4.0 – 11.0)	WBC (x 10 ⁹ / l)	4.1 (4.0 – 11.0)
Ne (x 10 ⁹ / l)	5.4 (2.0 – 7.5)	Ne (x 10 ⁹ / l)	4.2 (2.0 – 7.5)
Eo (x 10 ⁹ / l)	0.24 (0.4 – 0.44)	Eo (x 10 ⁹ / l)	0.24 (0.4 – 0.44)
Ly (x 10 ⁹ / l)	0.75 (1.6 – 3.5)	Ly (x 10 ⁹ / l)	0.62 (1.6 – 3.5)
T Ly		T Ly	
• CD4+ (x 10 ⁹ / l)	0.12 (0.7 – 1.1)	• CD4+ (x 10 ⁹ / l)	0.03 (0.7 – 1.1)
• CD8+ (x 10 ⁹ / l)	0.42 (0.5 – 0.9)	• CD8+ (x 10 ⁹ / l)	0.40 (0.5 – 0.9)
B Ly (x 10 ⁹ / l)	0.11 (0.2 – 0.5)	B Ly (x 10 ⁹ / l)	0.09 (0.2 – 0.5)
ASTRUP		LCR puncție lombară	
• PaO ₂ (kPa)	7.8 (> 10.6)	• Aspect	Aspect turbid
• PaCO ₂ (kPa)	5.52 (4.7 – 6.0)	• Leucocite (polimorfe/mm ³)	2500
• pH	7.39 (7.35 – 7.45)	• Proteine (g/l)	4.2 (0.15 – 0.45)
• HCO ₃	25.6	• Glucoza (mmol/l)	4.5 (> 60% glicemie)
• Baze exces	- 0.9	• Colorația Indian ink	Cryptococcus +++
ECG	Normal	Glicemie (mmol/l)	7.6 (< 10.0)
Rx toracic	Opacifiere bilaterală interstițială difuză	Rx toracic	Arii minime de opacifiere difuză
Bronhoscopie și lavaj bronhoalveolar	Pozitivă pentru Pneumocystis jirovecii	Hemocultură	Negativă