



Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires



Módulo Inmunología

Curso Trienal Universitario de Medicina Interna

Prof. Dra. Viviana Falasco FACP

Prof. Titular Medicina Interna Universidad Favaloro

Prof. Adjunta Medicina Interna Universidad de Buenos Aires

Especialista Medicina Interna y Reumatología

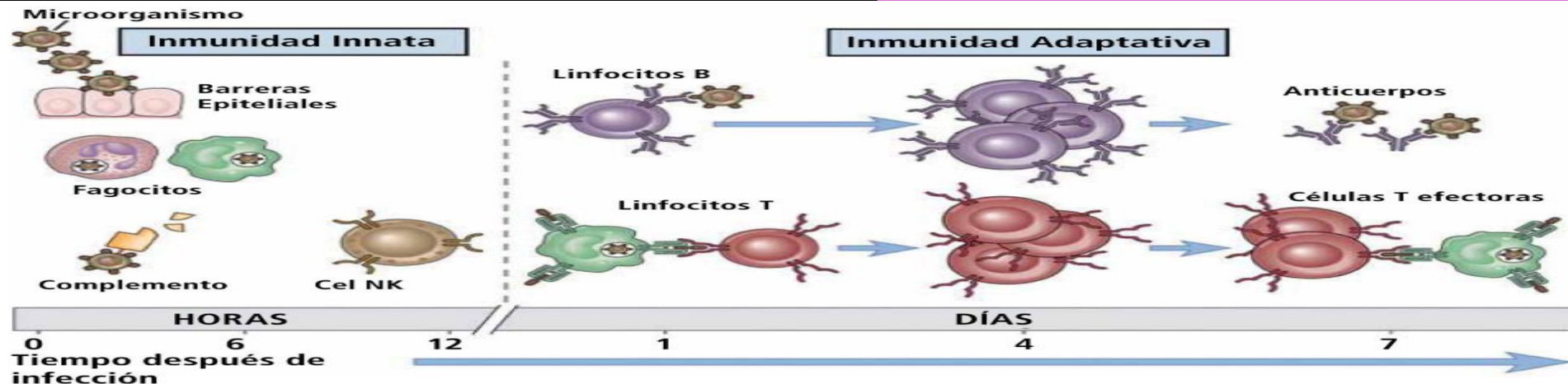
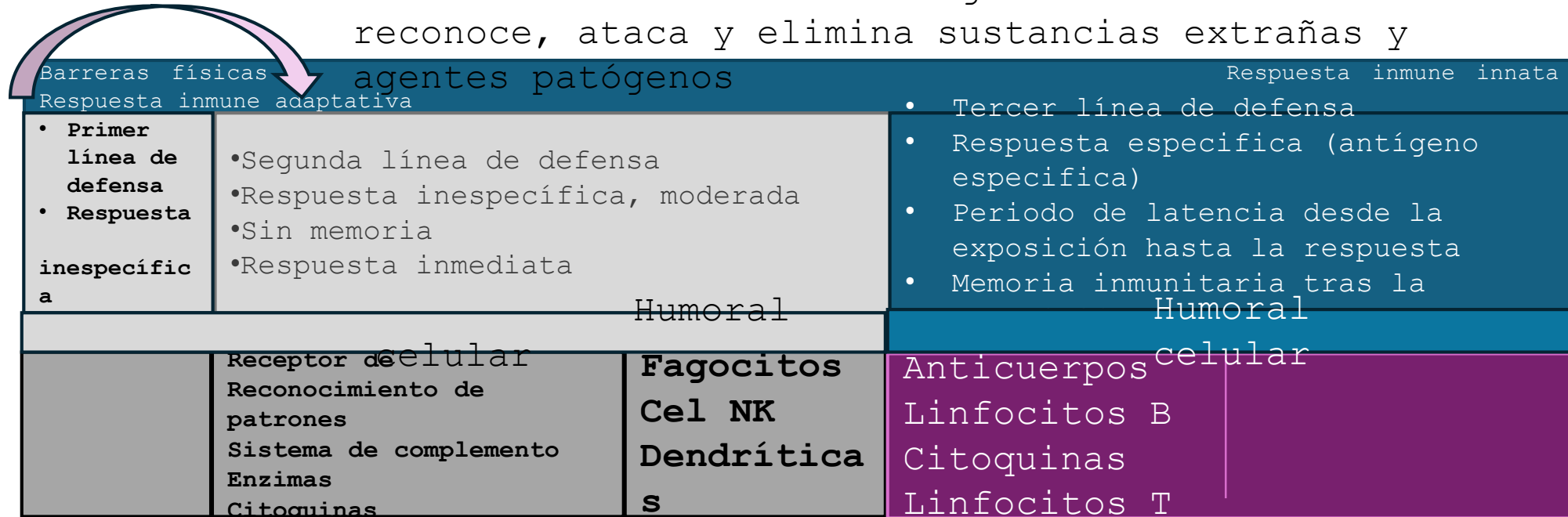
Ex Jefe Servicio Clínica Médica HIGA Pedro Fiorito

Directora de Carrera de Especialista en Medicina Interna UBA

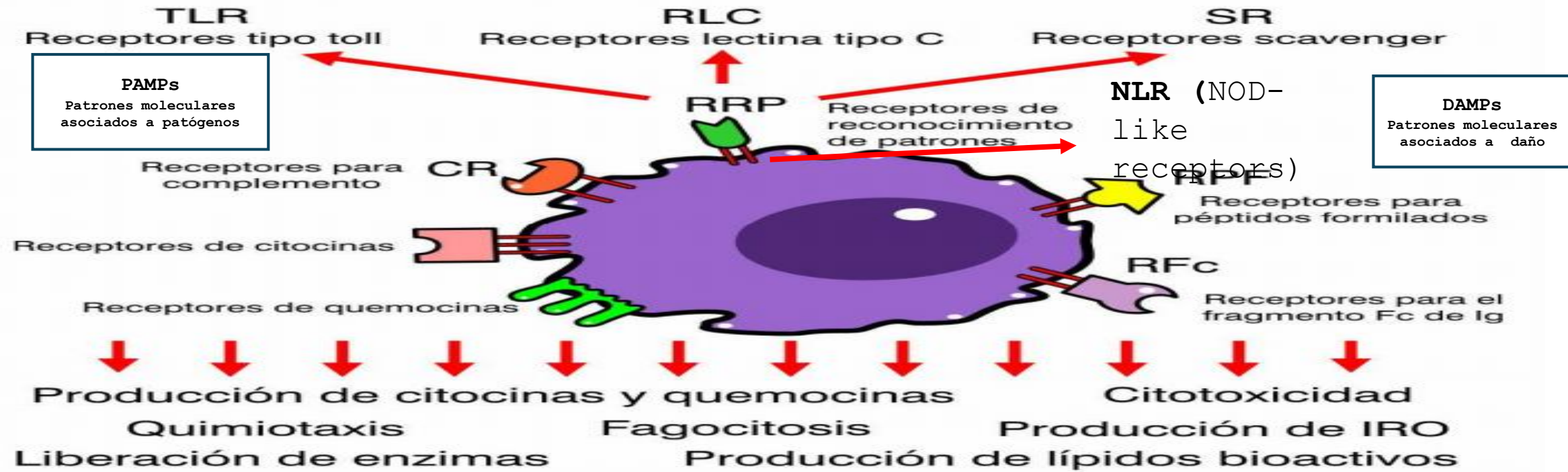
*Subdirectora Curso Trienal Universitario Medicina Interna SMIBA- Universidad
Barcelo*

Respuesta Inmune

❑ Mecanismo de defensa del organismo mediante el cual reconoce, ataca y elimina sustancias extrañas y agentes patógenos



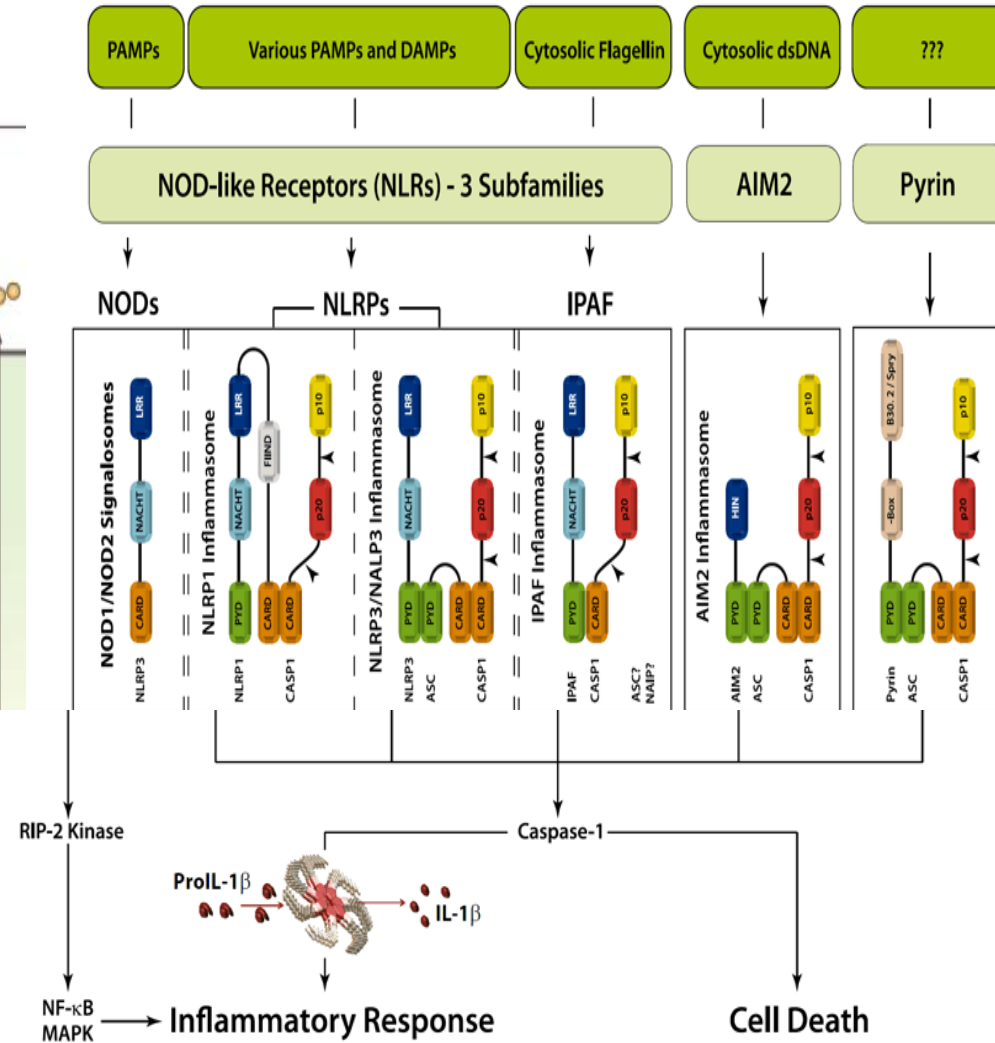
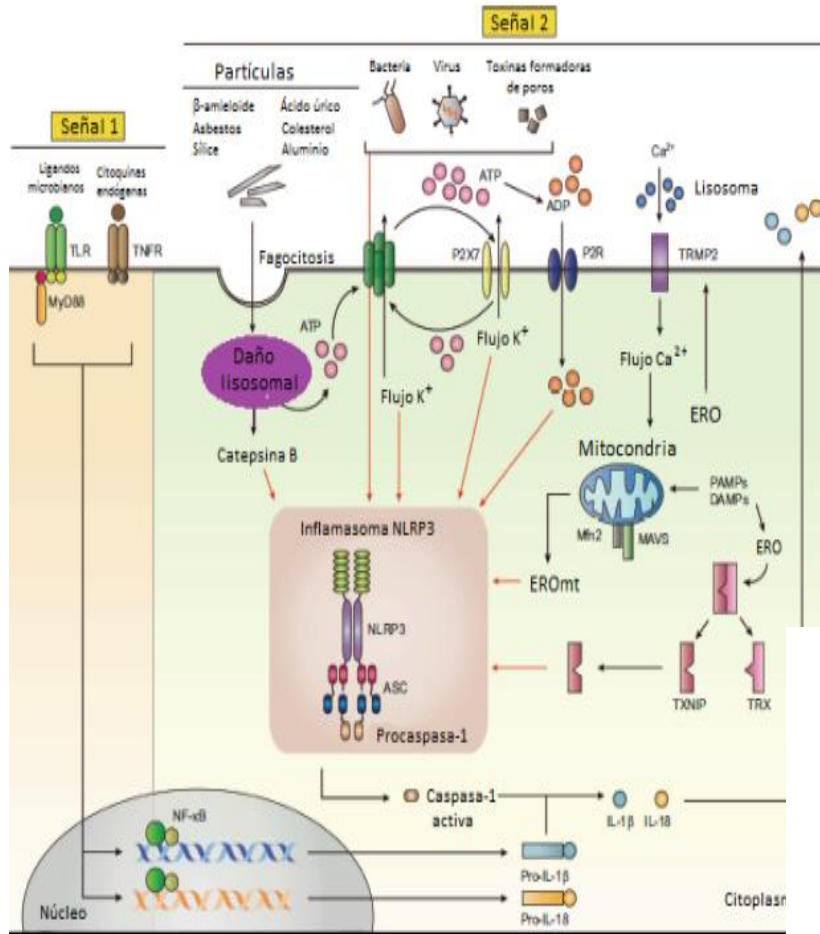
Activación de células de la inmunidad innata



Receptor Reconocimiento de patrones (PRR). Importante los NLRP3 que se ensambla en la plataforma denominada

TNFIAMASOMA

Inflamasoma Inmunidad innata



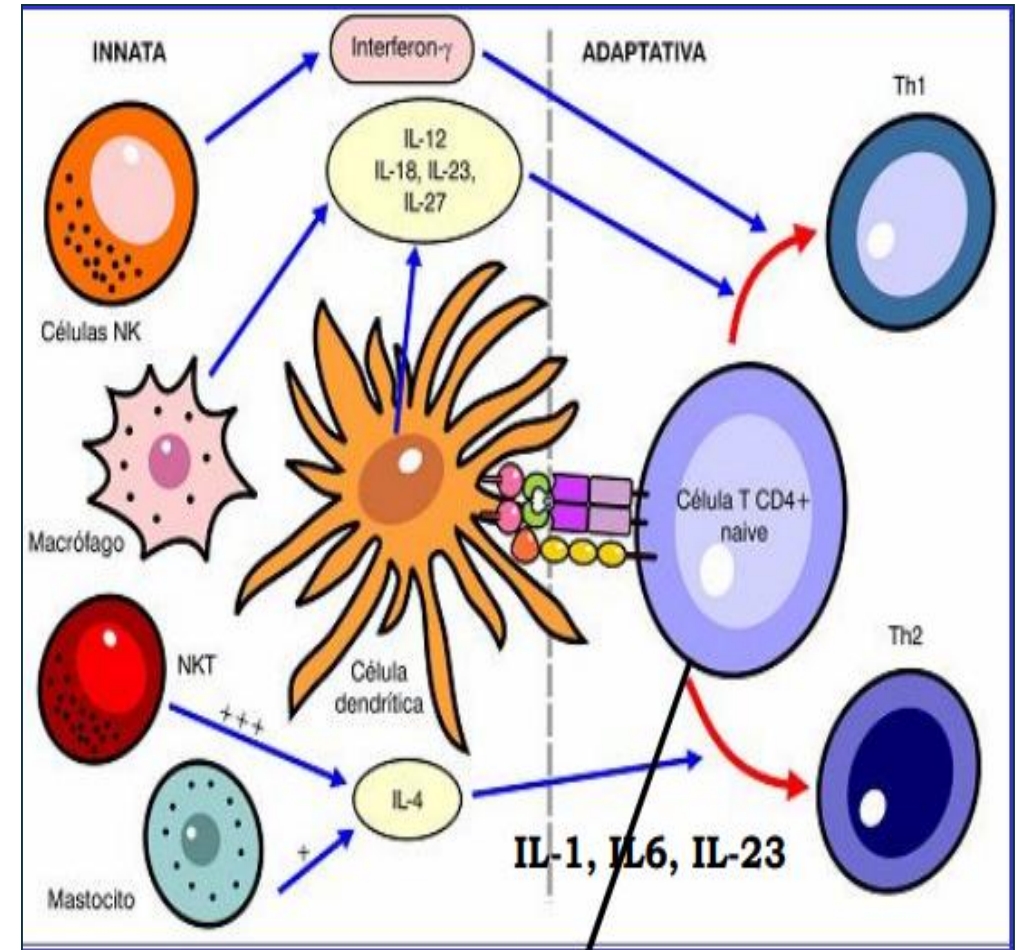
Activación receptor NLR
3 tipos de respuestas:
-Activación de la vía de las Caspasas y la secreción de IL-1β, IL-18
-Activación de la vía inflamatoria NFκB
-Estimulación de la apoptosis celular .

La inflamación es, en sí misma, un mecanismo de defensa, pero cuando es crónica puede, paradójicamente, generar daño

Proceso de señalización del inflamasoma. Ligandos y receptores que terminan liberando citoquina inflamatorias

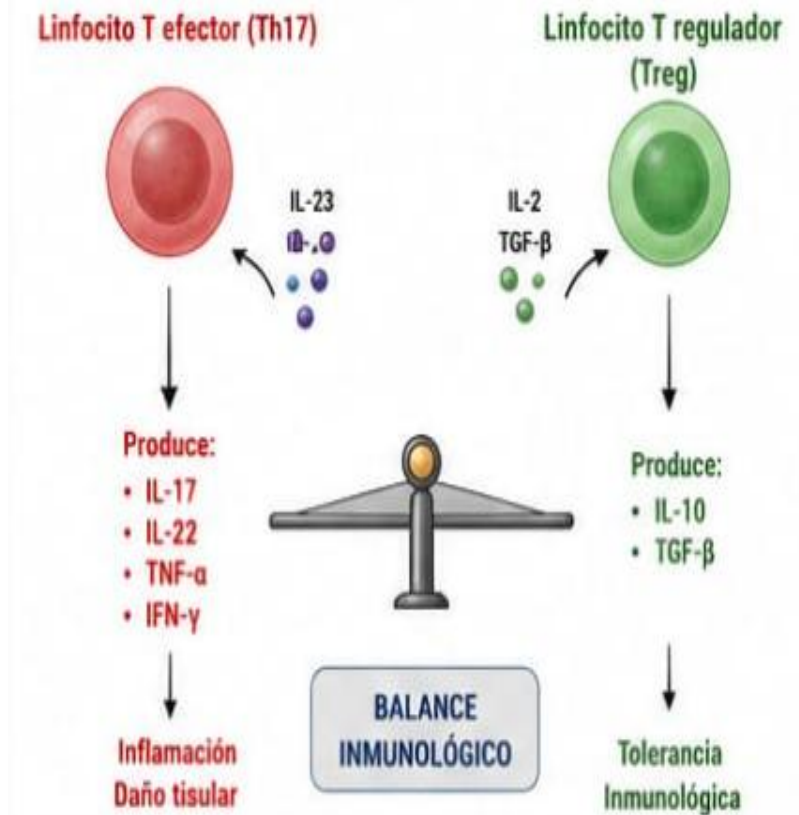
Células dendríticas orientan el curso de la inmunidad adaptativa

- Intervienen en ambos tipos de inmunidad como presentadoras de antígeno
- Se ubican en sangre periférica (0,2 al 0,8 % de las células mono nucleares) y órganos linfoides
- Expresan TLR , con los cuales reconocen a DNA y RNA virales.
- Capacidad de producir Interferón tipo I.
- Papel relevante en etapas tempranas de infecciones virales



Citoquinas

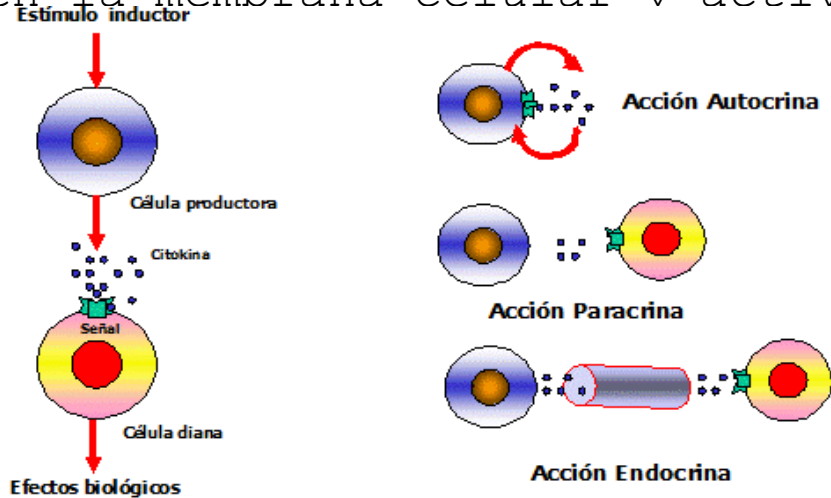
- Proteínas solubles, actúan a bajas concentraciones y en forma transitoria.
- Producidas por Linfocitos T , macrófagos .
- Comunicación entre células del sistema inmune innato y adaptativo
- **Regulan la respuesta inmune:**
 - Estimulan o inhiben la producción de otras citoquinas, sus receptores y mecanismos de transducción de señales en células blanco .
 - Inducen proliferación , diferenciación celular, y hematopoyesis
 - Activan fagocitosis
 - Inducción de la respuesta inflamatoria aguda y crónica



Propiedades Citoquinas

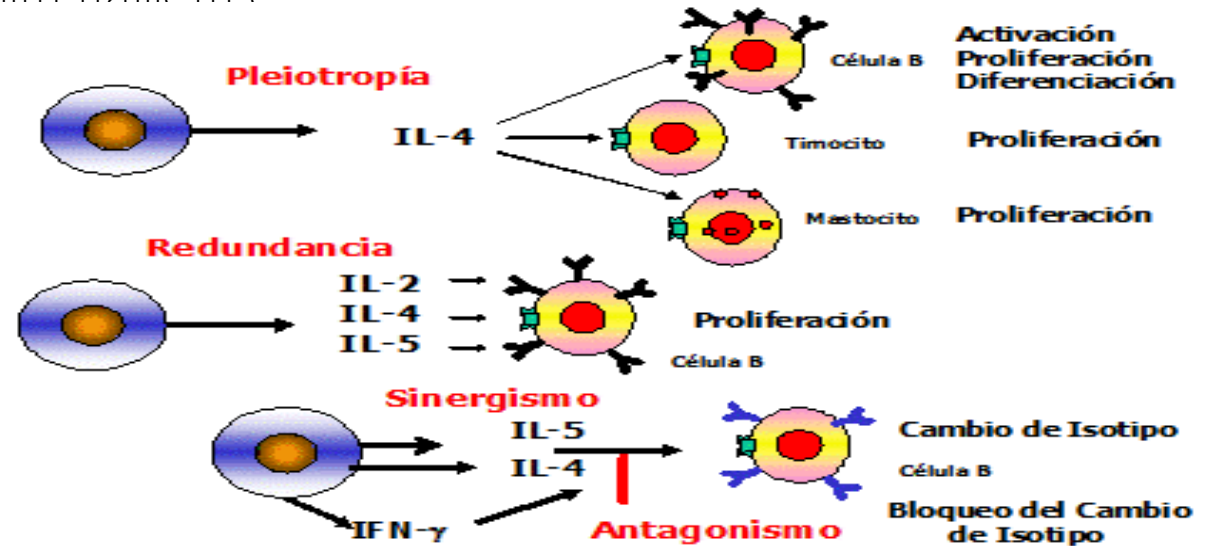
Según su actividad

- **Autocrina:** actúan sobre la misma célula productora
- **Paracrina:** actúan sobre células vecinas
- **Endócrina:** cuando son producidas en grandes cantidades y pasan a la circulación.
- Se unen a receptores específicos de la membrana de las células donde van a ejercer su función: reordenamiento en la membrana celular y activación



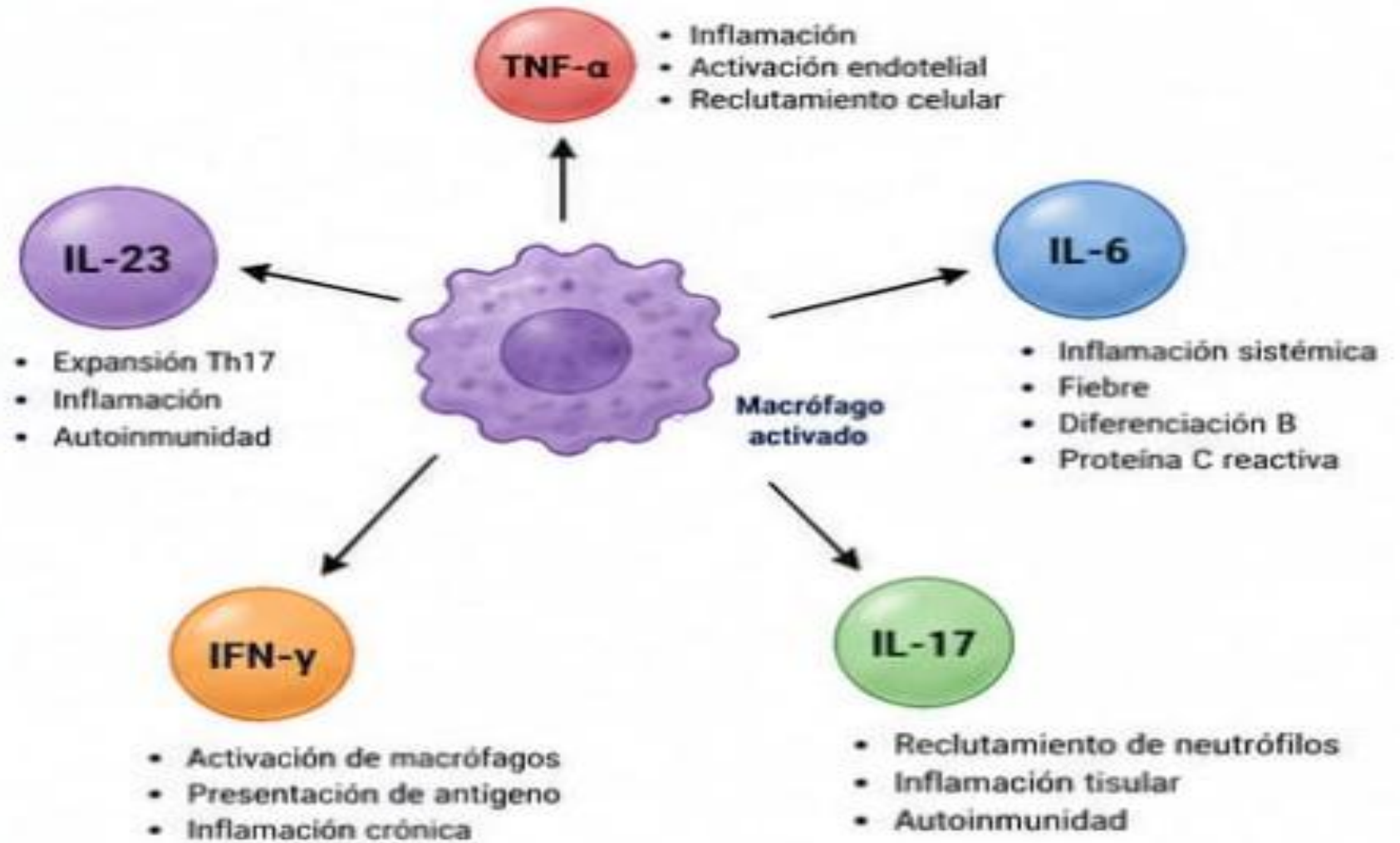
Grenón Sandra L. Cátedra Inmunología

- **PLEIOTROPIA:** una citoquina tiene múltiples funciones al actuar en diferentes células
- **REDUNDANCIA:** distintas citoquinas actúan sobre una misma célula y producen el mismo efecto
- **SINERGISMO** : 2 o mas citoquinas producen un efecto que se potencia mutuamente



Citocinas EMEI
14/02/2009 por Salvador Resino

Inflamación : Citoquinas claves y efectos



severo en epigastrio
, irradiado a ambos
hipocondrios asociado
a vómitos de contenido
alimentario Ex.

físico: TA 120/90
mmHg, FC 102 x', FR 30
x', T 37° C. Defensa y
Murphy positivo. Lab:
Amilasa : 2400 UI, GB
:13000 mm3.Ecografía -
Tac: Litiasis
vesicular, páncreas
heterogéneo difuso,
con líquido
peripancreático. A las
36 horas siguientes de
ingresar, desarrolla
fiebre de 38,7 ° C, TA
90 /50 mmHg,
creatinina de 2,34 mg
/dl y PAFI 290 .GB
23000 mm3, Score
Marshall modificado de
4

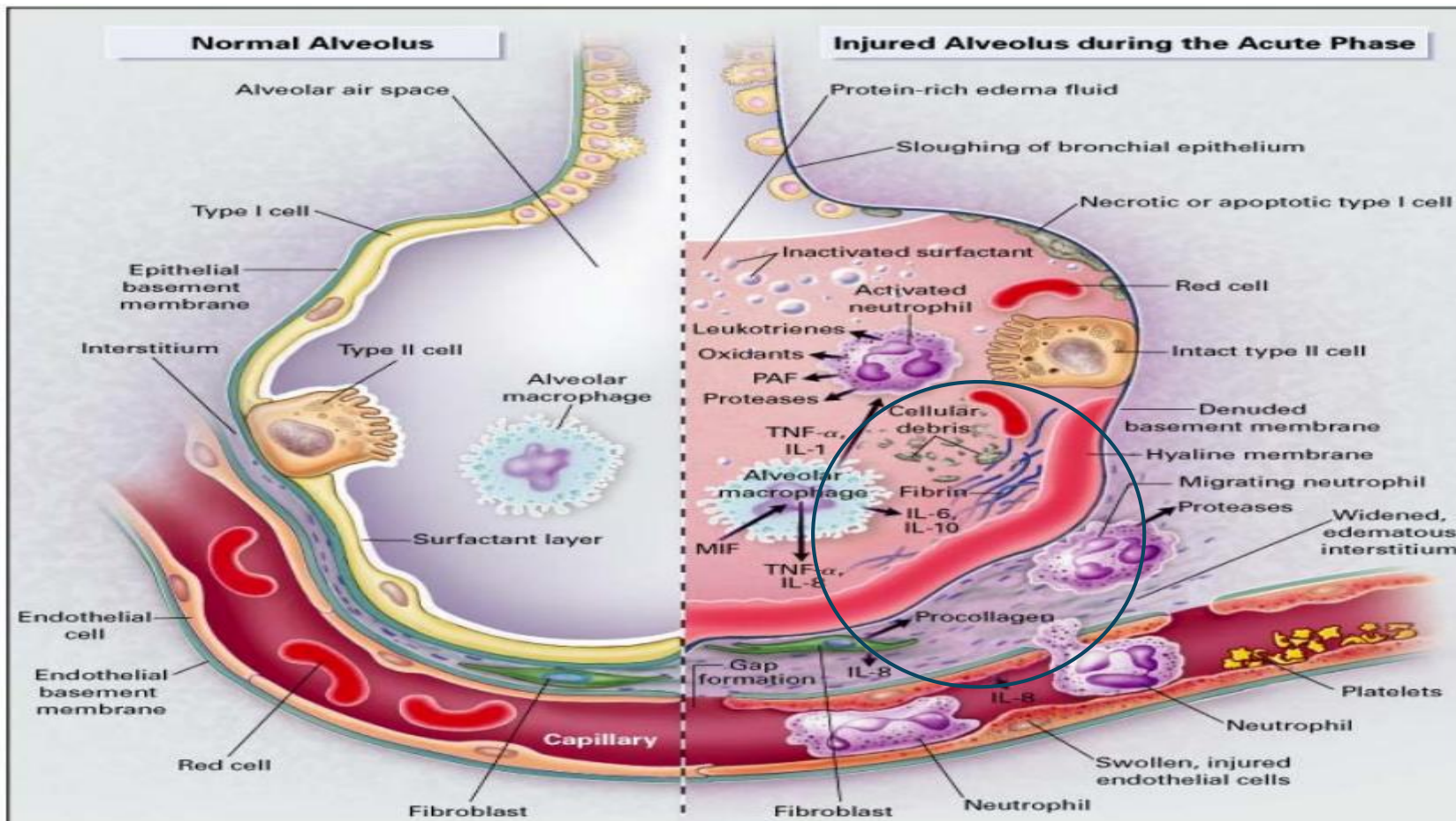
1-¿Cual de las siguientes afirmaciones
considera que es la correcta en a la PA
de la paciente ?

- 1)Desarrollo una falla múltiple de
órgano por sepsis secundaria a necrosis
infectada
- **2)Desarrollo una falla múltiple de
órganos por liberación de citoquinas**
- 3)Desarrollo una falla múltiple de
órgano por sepsis secundaria a un
absceso pancreático

Pancreatitis

- 1 semana
Liberación de IL(SIRS)
Fallo órganos

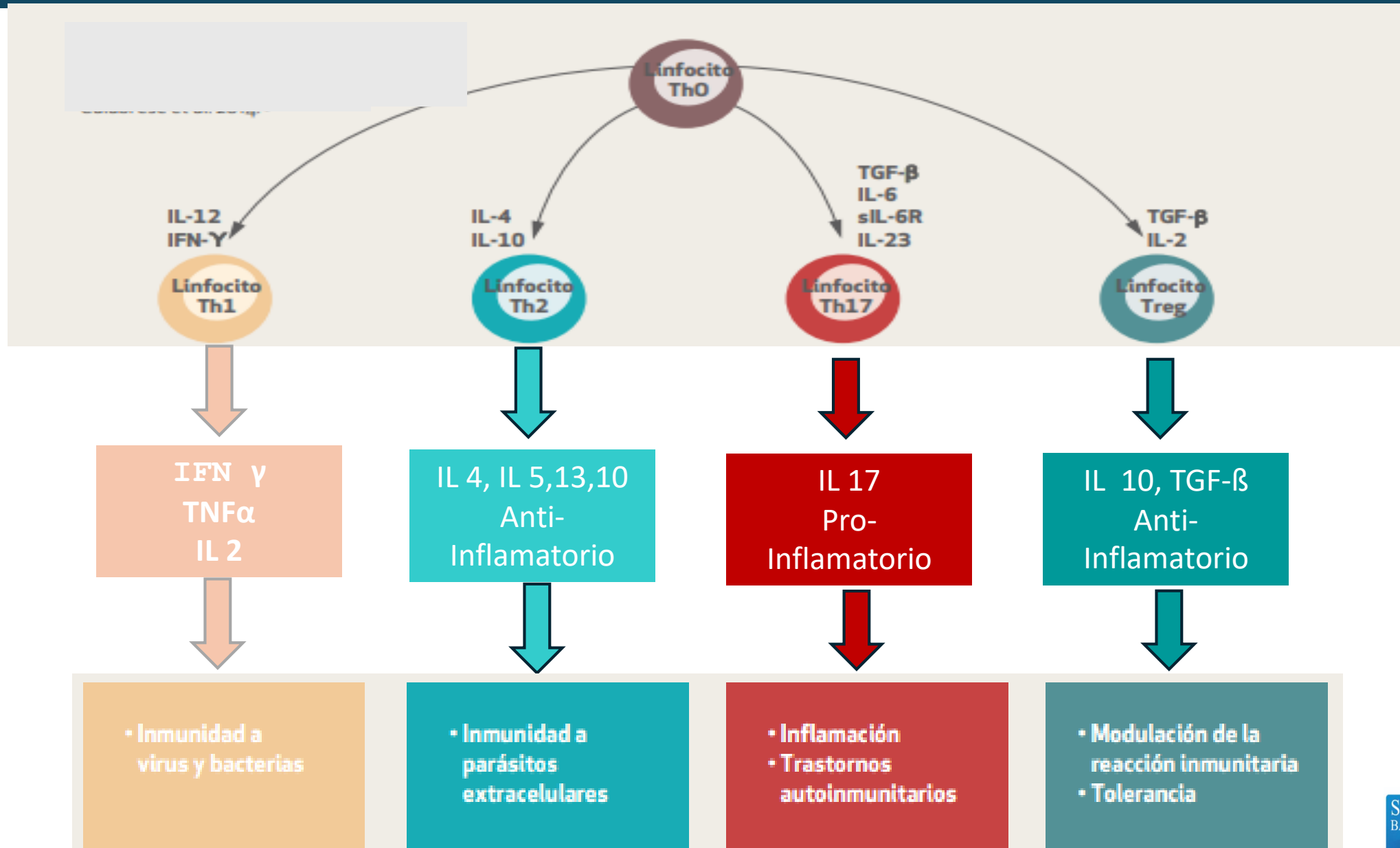
2- 4 semana
Complicaciones locales
Absceso-Necrosis infectada
pseudoquiste



Citoquinas :
propiedad
endocrina IL6 y
TNF α se
consideran los
marcadores
tempranos más
fiables para la
predicción de
la gravedad de
la pancreatitis
aguda

↓
PCR

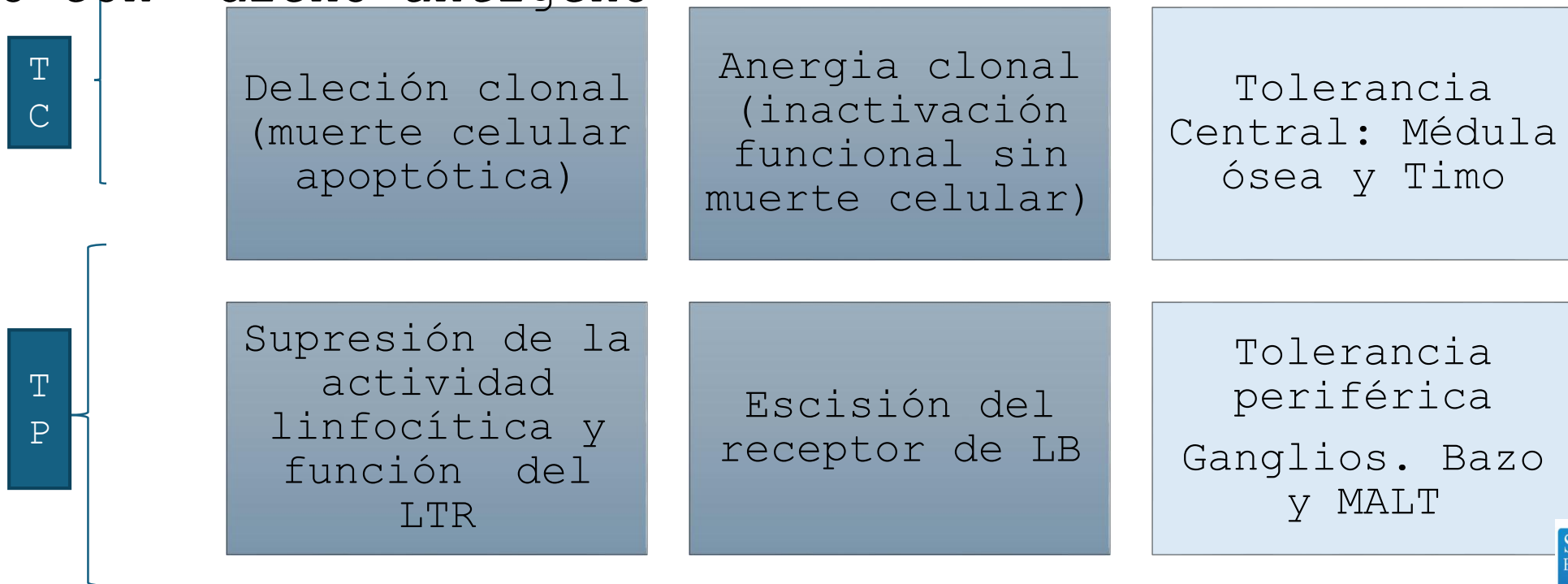
Función de las Citoquinas en la diferenciación de linfocitos



Principales Mecanismos de tolerancia

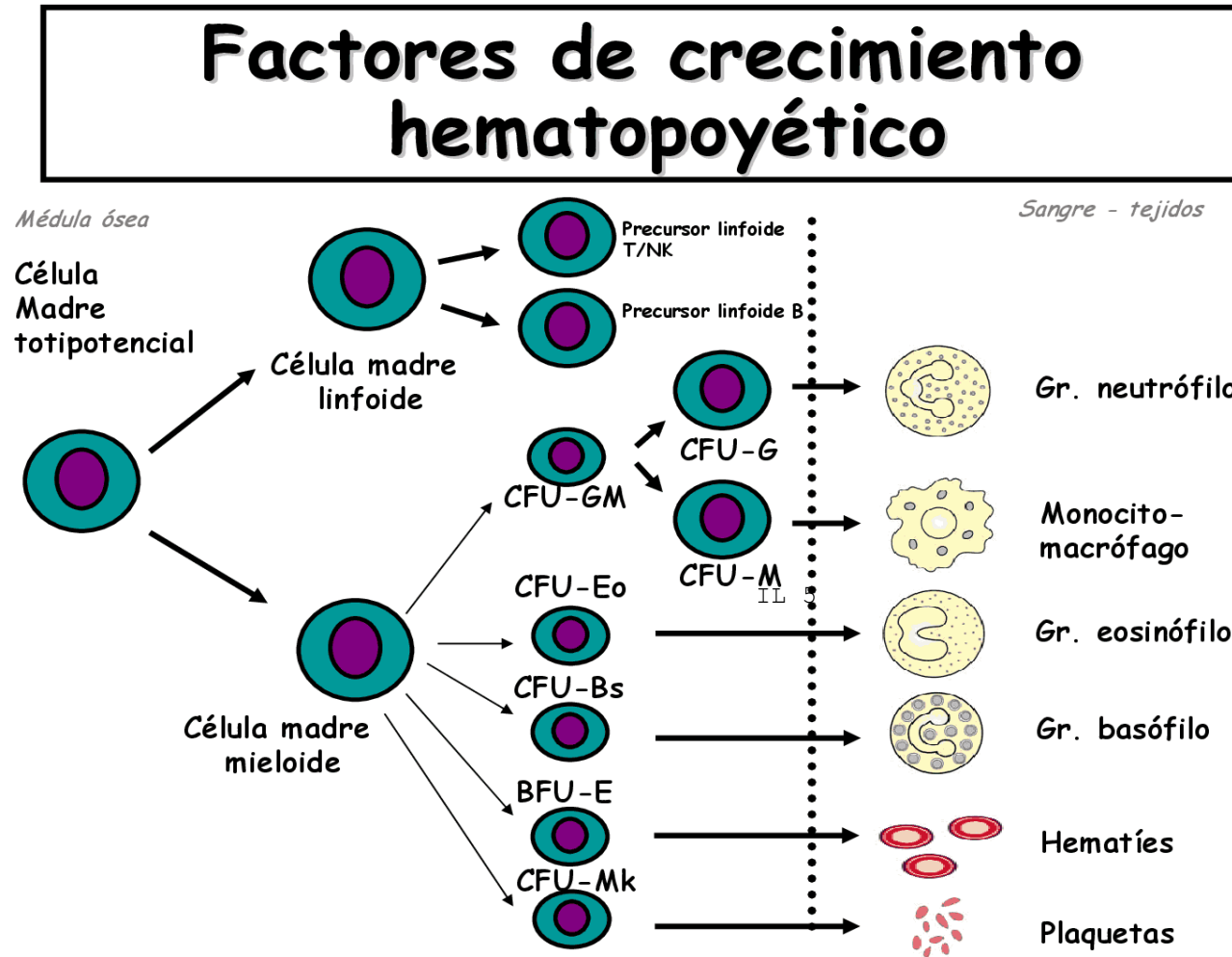
Tolerancia inmunológica

La incapacidad de producir una respuesta específica frente a un antígeno, ya sea propio o extraño, inducida por el contacto previo con dicho antígeno



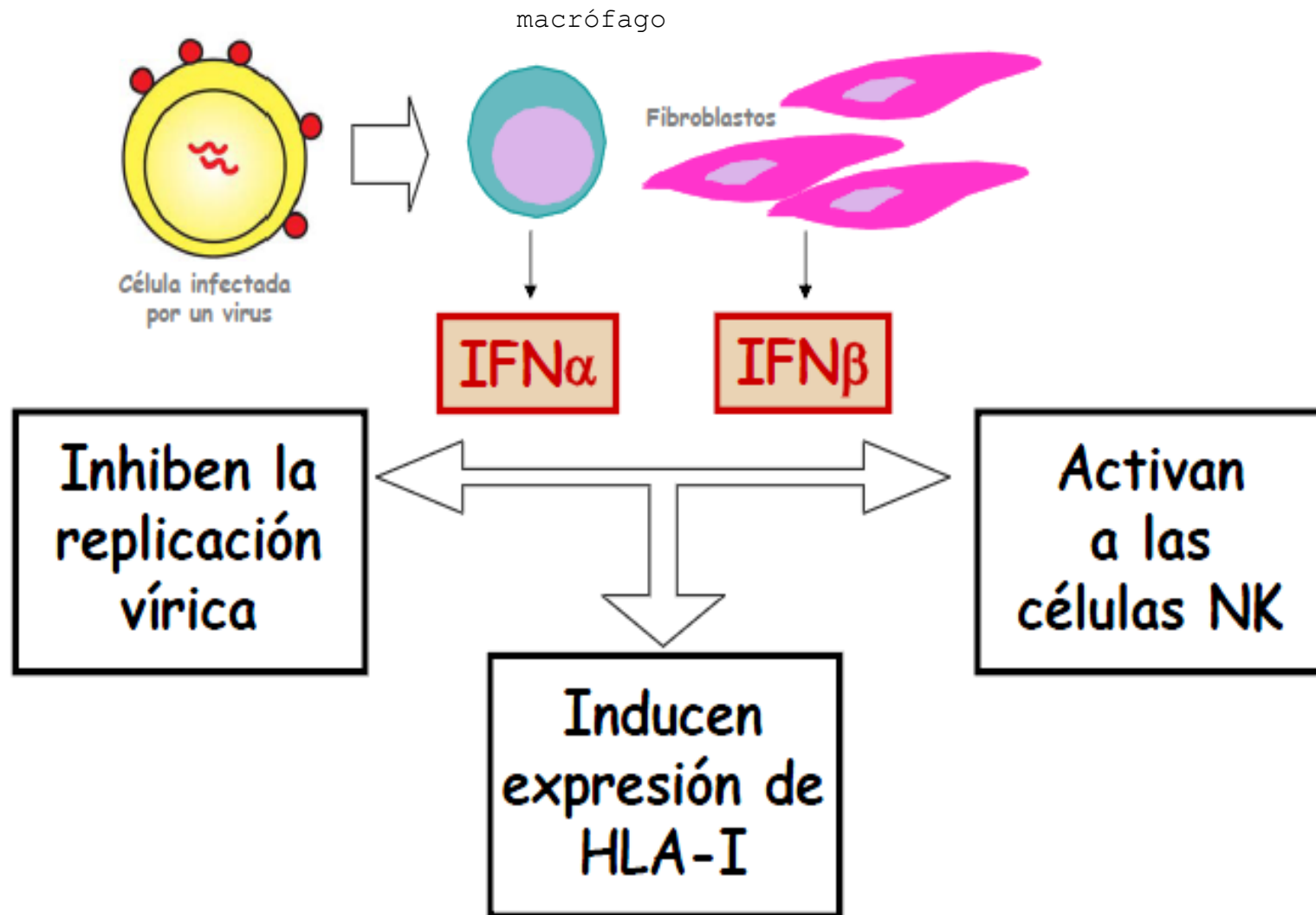
Citoquinas en la proliferación celular

Principales
citoquinas:
Factores
estimulantes
de colonias
(CSF)



[docsity.com](https://www.docsity.com)

Citoquinas de la respuesta inmune innata



Producción de Interferones:

Tipo I

IFN α : NK, macrófagos, células dendríticas, monocitos,

IFN β : Fibroblastos, macrófagos

Tipo III

IFN γ : Linf T, NK, macrófagos

INTERFERONES:

- Antiviral
- Inmunomodulador
- Antiproliferativo.
- Actividad antitumoral

Citoquinas respuesta inmune innata

Efectos
locales



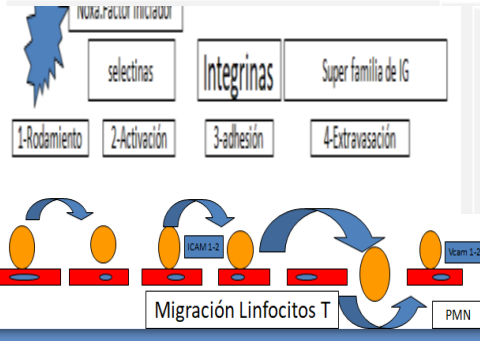
Macrófago

Citoquinas

IL-1, IL-6, $\text{TNF}\alpha$

IL-12, IL-18

IL-10 $\text{TGF-}\beta$



Aumento
moléculas de
Adhesión y de
permeabilidad

- Activación de células NK
- Promoción diferenciación a TH1

- Contrarrestan la inflamación

Quimioattractantes

IL-8

LTB4

- Reclutamiento de neutrófilos al foco inflamatorio

Efectos
Sistémicos



Macrófago

Citoquinas

IL-1, IL-6, $\text{TNF}\alpha$

IL-12, IL-18

Factores de crecimiento

Respuesta
fase aguda

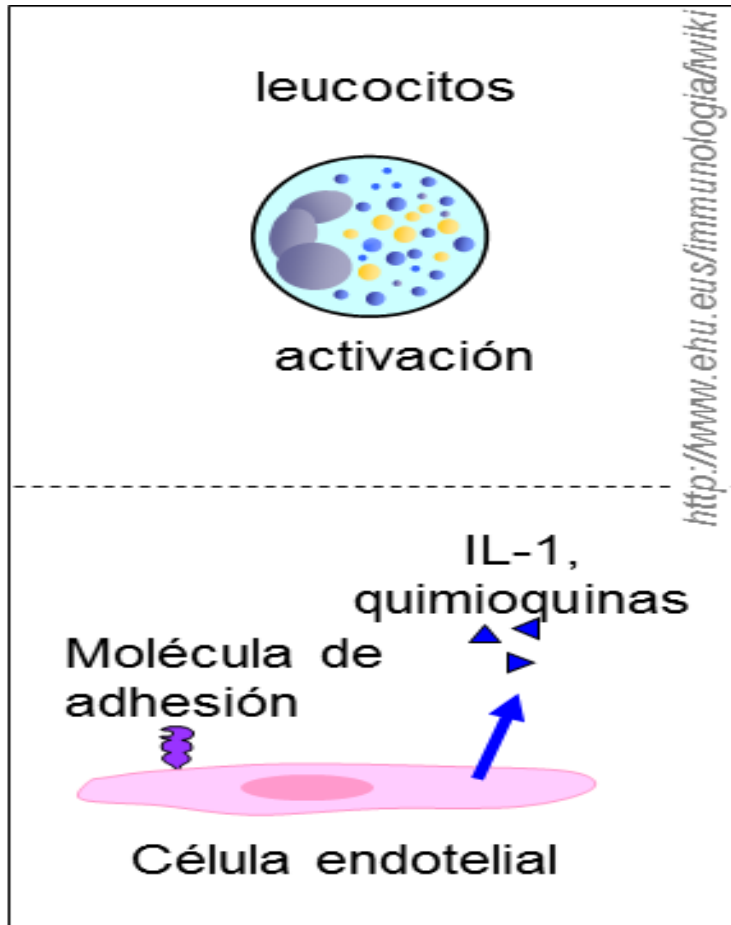
Activación
de NK y
diferenciación
LTCD4
a TH1

Estimulación
factores de
crecimiento

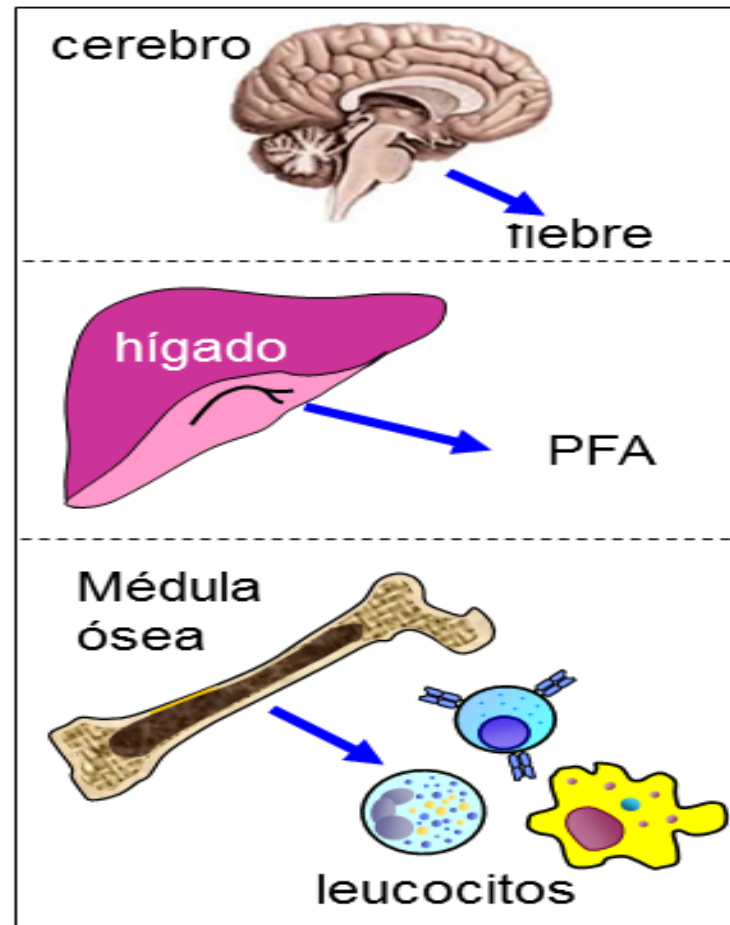
Hepática: síntesis
de RFA
MO: Movilización de
PMN
Hipotálamo: Fiebre

Acciones de $\text{TNF}\alpha$

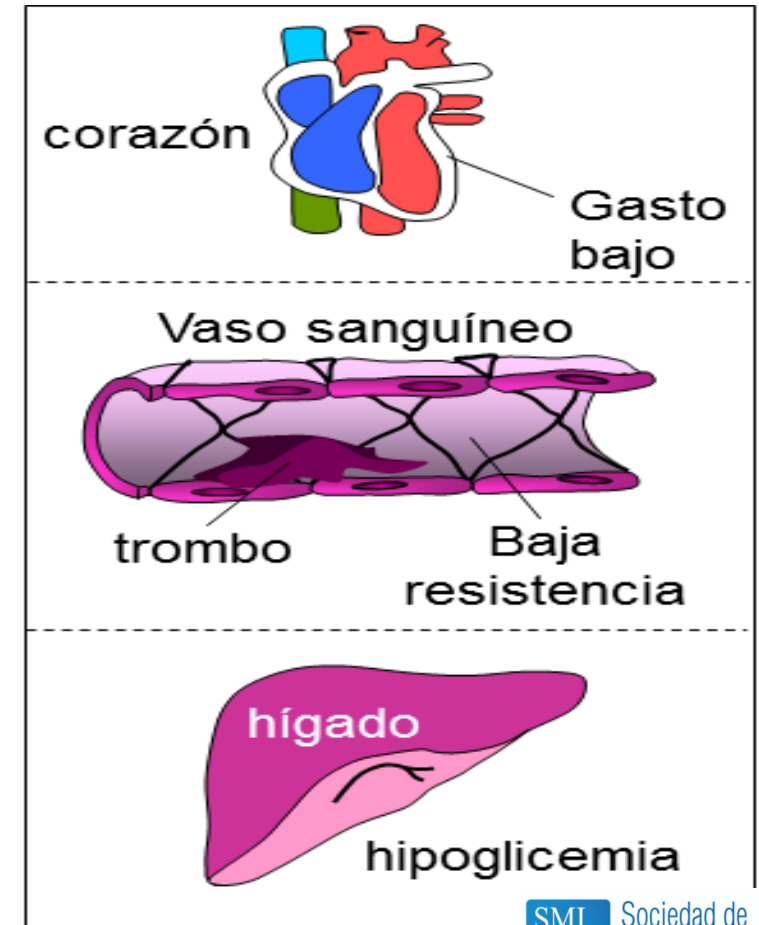
Cantidad
Baja



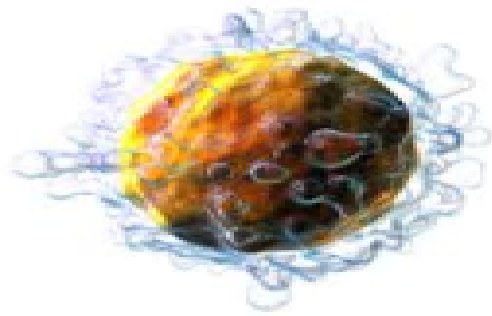
Cantidad
moderada



Concentracione
s altas

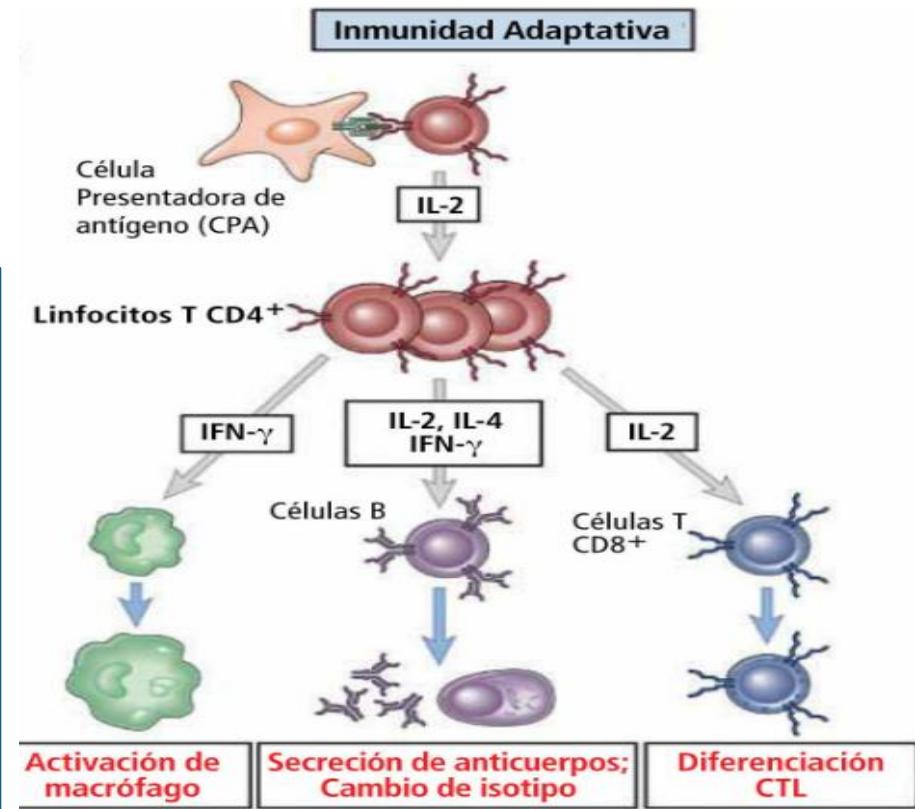


Citoquinas respuesta inmune adaptativa



LINFOCITO T

Citoquina	Acción	Fuente
Interleuquina 2 (IL-2)	Estimulación del crecimiento del Linfocito T	LTCD4+ y LTCD8+
Interleuquina 4 (IL-4)	Cambio de isotipo del LB a IgE	LTCD4+, mastocitos
Interleuquina 5 (IL-5)	Activación de eosinófilos	LTCD4+, mastocitos
Interferon γ (IFN- γ)	Activación de macrófagos	LTCD4+, LTCD8+, células NK
Factor beta transformante del crecimiento (TGF- β)	Inhibición de la activación del Linfocito T	LTCD4+; otros grupos celulares



Tormenta de citoquinas o síndrome hemofagocítico

- La **linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (SHLH)** es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. En adultos, la SHLH se desencadena con mayor frecuencia por infecciones virales y ocurre en 3,7 – 4,3 % de los casos de sepsis.

MANIFESTACIONES CARDINALES

- Fiebre constante
- Citopenias
- Hiperferritinemia
- Afección pulmonar con SDRA 50%

Perfil de citoquinas

- Aumento de IL 2, IL7
- Factor estimulante de granulocitos
- Proteína inducible por INF γ
- TNF
- Proteína quimiatrayente de monocitos



**MACROFAGOS
FAGOCITANDO
GLOBULOS ROJOS**

El **Hscore** genera una probabilidad de la presencia de HLH secundario.

Los puntajes HS superiores a 169 son 93% sensibles y 86% específicos

Variable	Puntaje
Temperatura	
<38,4 °C	0
38,4 a 39,4 °C	33
>39,4 °C	49
Organomegalia	
Ninguna	0
Hepato O esplenomegalia	24
Hepato Y esplenomegalia	38
Número de citopenias (1)	
Un linaje	0
Dos linajes	24
Tres linajes	34
Triglicéridos	
< 132,75 mg	0
132,75 a 354 mg	44
> 354 mg	64
Fibrinógeno	
> 2,5 g/l	0
≤ 2,5 g/l	30
Ferritina	
< 2000 ng/ml	0
2000-6000 ng/l	35
> 6000 ng/l	60
Aspartato aminotransferasa	
< 30 UI/l	0
≥ 30 UI/l	19
Hemofagocitosis en aspiración medular	
NO	0
SÍ	35
Inmunosupresión conocida (2)	
NO	0
SÍ	18

	SHS	Covid 19
Fiebre	si	si
Esplenomegalia/hepat	si	?
Anemia	si	si
Trombocitopenia	si	si
Linfopenia	si	si
Hipertrigliceridemia	si	?
Fagocitosis	si	?
Hiperferritenemia	si	si
Elevación de transaminasa	si	si



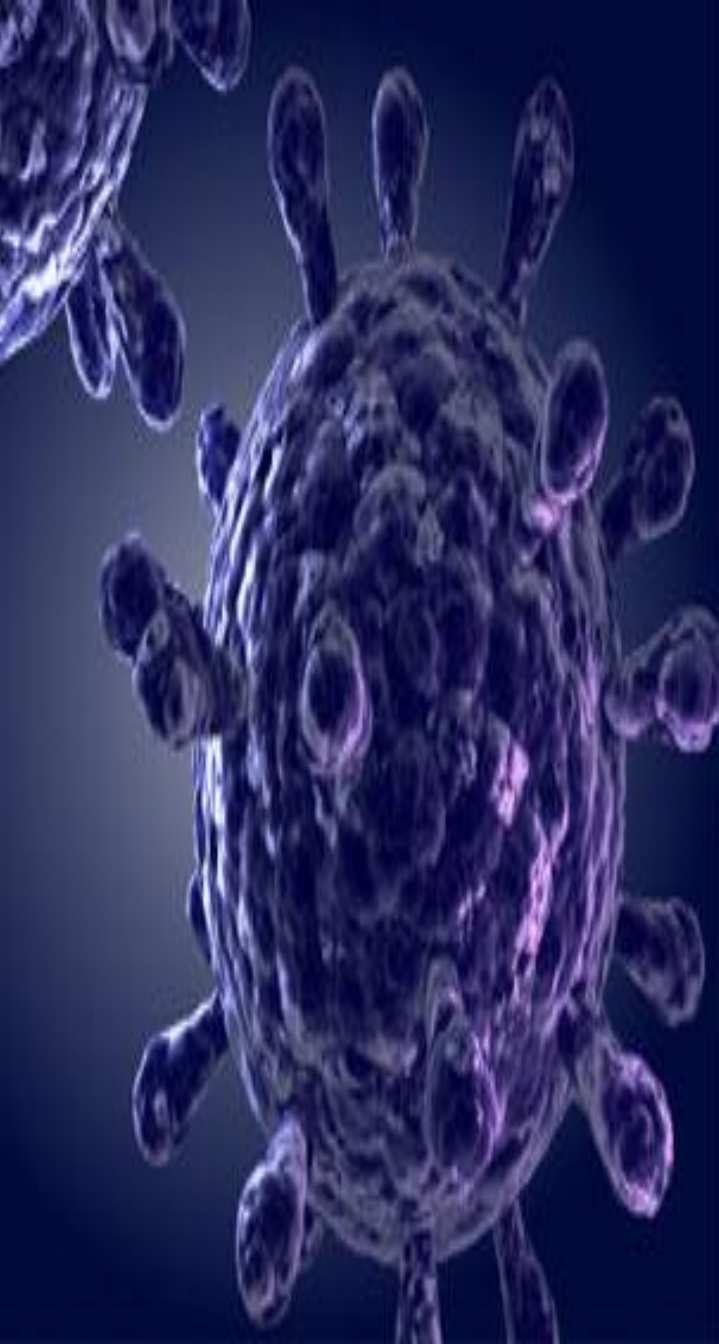
Sociedad de
MEDICINA INTERNA
de Buenos Aires



Inmunodeficiencias Errores Innatos de la Inmunidad en el Adulto

Diagnóstico, inmunodislregulación y Medicina de
precisión

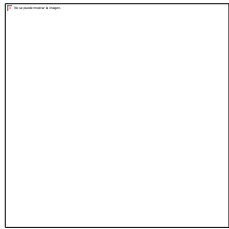
2026



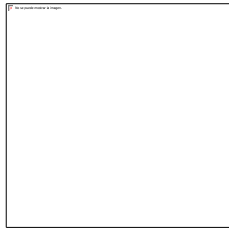
- **Inmunodeficiencias**

Grupo de enfermedades heterogéneas generadas por una *deficiencia cuantitativa y /o funcional* de la respuesta inmune (innata y/o adaptativa)

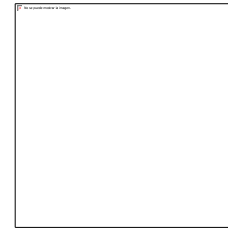
Objetivos



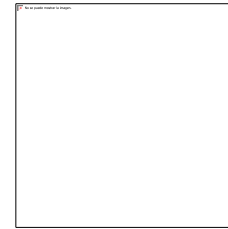
Reconocer las nuevas
formas de presentación
de IEI en adultos



Identificar red flags
diagnósticas



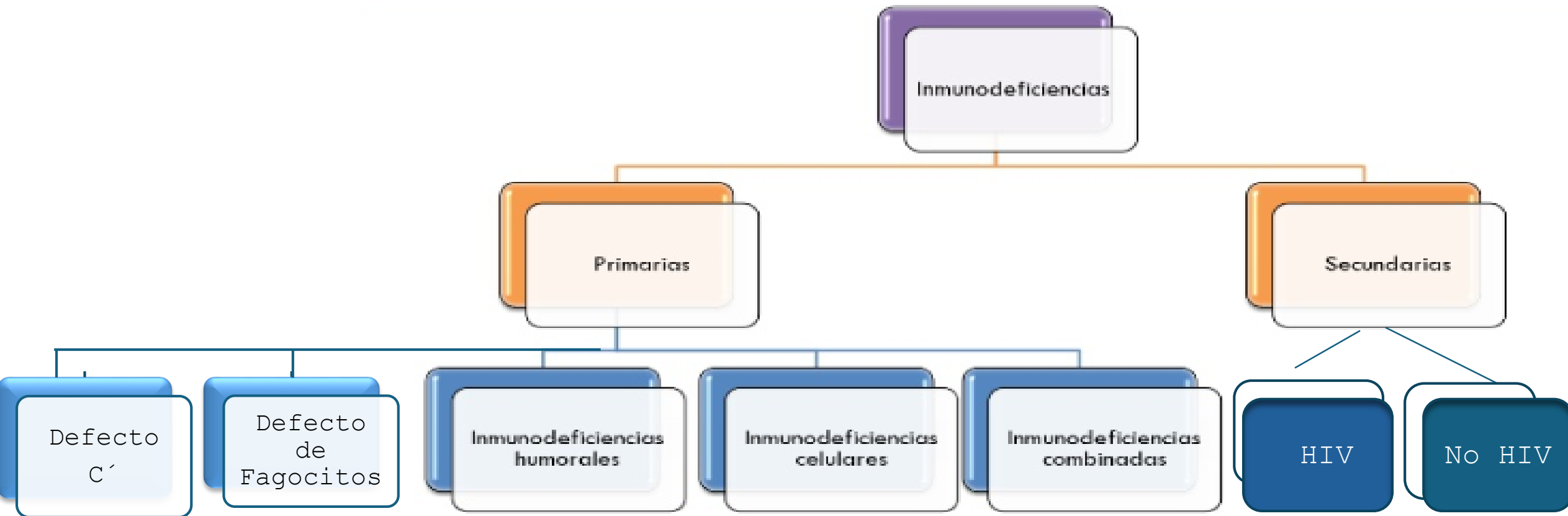
Actualizar
herramientas
diagnósticas modernas



Revisar terapias
dirigidas y medicina
de precisión

Se clasifican en dos grupos:

- **Primarias o Errores Innatos de la Inmunidad EII**
- **Secundarias**



ID SECUNDARIAS

Se presentan como consecuencia de otra enfermedad:

- ✓ Infecciosas
- ✓ Desnutrición
- ✓ Cáncer
- ✓ Enfermedades autoinmunes
- ✓ Metabólicas
- ✓ Terapia inmunosupresora

Mecanismo:

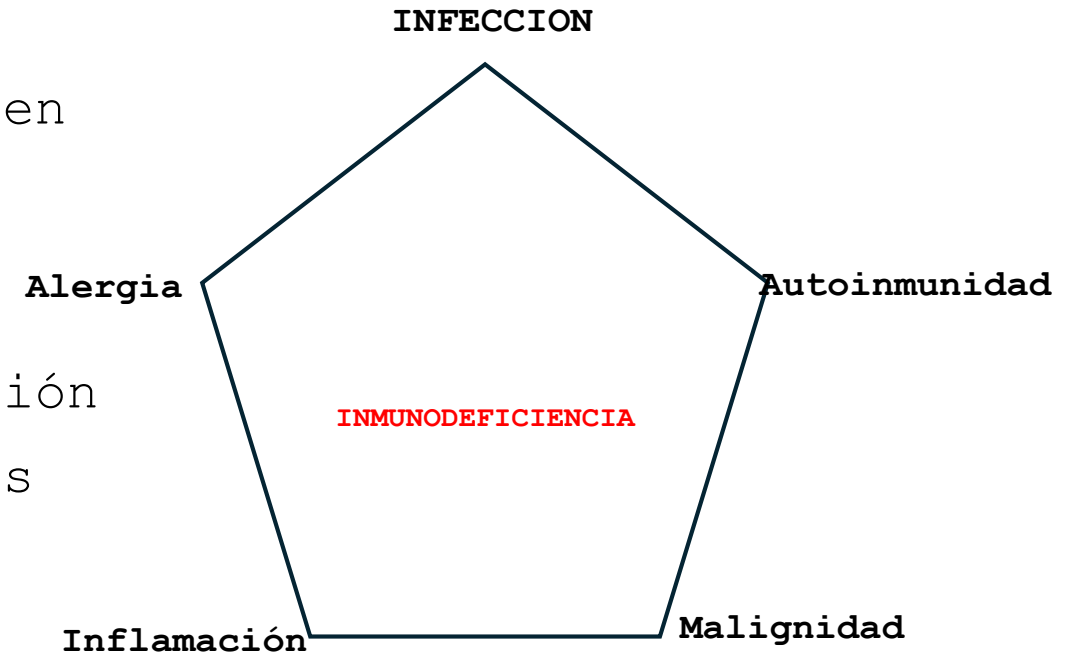
- Pérdida o disminución de Ig o C` (Sind nefrótico, enteropatía perdedora proteínas, grandes quemados, sepsis)
- Neutropenias
- Alteraciones del linfocito T en tumores

Inmunodeficiencia primaria

Cambio de paradigma: nuevo concepto inmunodisregulación

Errores Innatos de la Inmunidad en el Adulto IEI

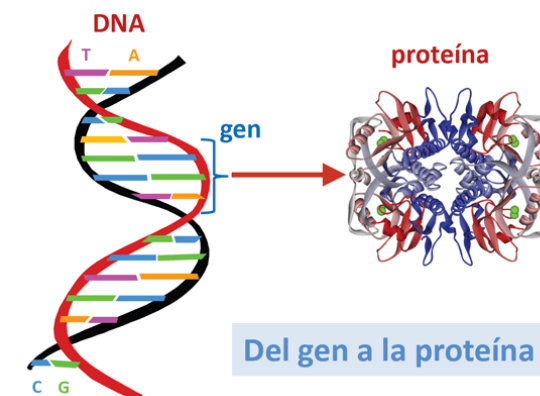
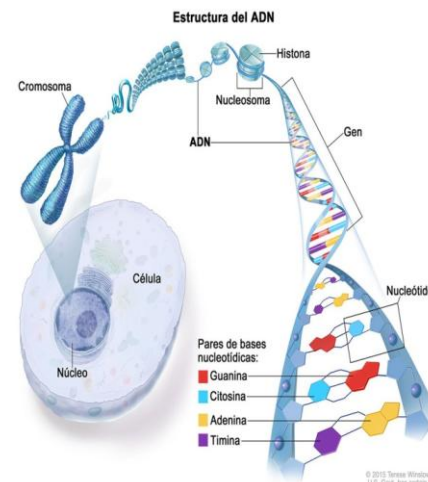
- Las IEI ya no son exclusivamente pediátricas, muchos pacientes debutan en la adultez
- Más de 550 defectos genéticos identificados
- No siempre se exteriorizan con infección
- Muchos adultos consultan por diferentes fenotipos



Errores innatos de la inmunidad

- **ENFERMEDADES QUE RESULTAN DE DEFECTOS PRIMARIOS DEL SISTEMA INMUNE**

- Unos **550 genes** involucrados
- Más de **360 entidades** bien definidas, monogénicas
- La gran mayoría enfermedades **hereditarias**



FORMA DE TRANSMISIÓN

Transmitido genéticamente

Ligado a X

Autosómico recesivo

Autosómico dominante

Esporádico

ID Primarias o errores innatos de la inmunidad

Existe un defecto intrínseco en uno o más componentes del sistema inmune.

> J Hum Immun. 2025 Apr 15;1(1):e20250002. doi: 10.70962/jhi.20250002. eCollection 2025 May 5.

The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity

Ahmed Aziz Bousfiha^{1 2}, Leïla Jeddane³, Abderrahmane Moundir¹, M Cecilia Poli^{4 5}, Ivona Aksentijevich⁶, Charlotte Cunningham-Rundles⁷, Sophie Hambleton⁸, Christoph Klein⁹, Tomohiro Morio¹⁰, Capucine Picard¹¹, Anne Puel^{12 13 14}, Nima Rezaei¹⁵, Mikko R J Seppänen¹⁶, Raz Somech¹⁷, Helen C Su¹⁸, Kathleen E Sullivan¹⁹, Troy R Torgerson²⁰, Stuart G Tangye^{21 22}, Isabelle Meyts²³

Affiliations + expand

Update, 559 IEI are described, including 67 novel monogenic defects and 2 new phenoc

RESPUESTA INMUNE AFECTADA

Deficiencia humoral déficit LB (60%)
Deficiencia Celular (10%) Defecto linfocito T
Deficiencia combinada (20%) IDCG
Deficiencia fagocítica (10-15%)
Deficiencia de complemento (2%)



Los EII se clasifican de acuerdo con la respuesta inmune afectada

30 % tienen una mutación genética identificada

- **Inmunidad Humoral: Linfocito B**
 - Deficiencia selectiva de Ig A es la frec de los asintomático
 - IDCV Inmunodeficiencia común variable de las sintomáticas
- **Inmunidad celular (defectos del linfocito T)**
 - Candidiasis mucocutánea
 - Síndrome de DiGeorge
 - Síndrome linfoproliferativo ligado al

x Defectos de NK predispone a herpes virus y tumores

- **Combinadas:** Inmunodeficiencia combinada grave IDCG
- **Defectos del fagocito :**
 - Enfermedad granulomatosa crónica
 - Neutropenia cíclica
 - Deficiencia de adhesión de leucocitos
- **Defecto del C´:**
 - Infecciones recurrentes (opsonización)

-Autoinmuni



Sociedad de MEDICINA INTERNA de Buenos Aires

El signo clínico característico en los enfermos con inmunodeficiencias
Son las **infecciones**

Defecto inmunológico	Localización de la infección	Agente infeccioso
Deficiencia humoral	Diarreas y trastornos de vías respiratorias (neumonías a repetición, otitis, sinusitis)	Bacterias encapsuladas y enterovirus
Defecto celular	Infecciones de vías respiratorias y SNC	Agentes oportunistas, hongos, virus y Pneumocystis, micobacterias
Deficiencia de complemento	Infecciones de vías respiratorias y SNC	Neisseria

INMUNODEFICIENCIAS ESPECIFICAS

Immunodeficiencia común variable (hipogamaglobulinemia con un grado variable de disfunción de LT)	<i>G. lamblia</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>pneumococcus</i> y <i>staphylococcus</i> e infecciones oportunistas	Infecciones sinusales y pulmonares, algunos desarrollan enfermedad autoinmune. Adenomegalia y esplenomegalia.
Deficiencia selectiva de IgA	<i>Giardia lamblia</i>	Infección, alergia (asma y alergia alimentaria), enf. Gastrointestinal o autoinmune, otitis crónica, sinusitis, neumonías

Errores innatos de la inmunidad (EII)

Inmunodeficiencias primarias en adulto

Porque pensar en ellas:

- Porque un grupo se da en adultos jóvenes, adolescentes
- Por el avance en el diagnóstico y tratamiento, pacientes con EII pueden llegar a vida adulta

- 1-Defecto de diferenciación del Linf B y producción de Ac:
Deficiencia de Ig A, G
- 2-Deficiencia de Complemento de vía clásica o alterna:
infecciones por Neisseria y autoinmunidad
- 3-Defectos monogénicos de Il 12, IFN gamma en infecciones por micobacterias y virus
- 4-Polimorfismos genéticos en inmunidad innata: inflammasoma:
enfermedades autoinflamatorias



Defectos de la inmunidad innata

2-Paciente femenina de 31 años, sin antecedentes de importancia, HIV negativa. Se interna por cuadro de meningitis. LCR: con hiperproteínorraquia, aumento celular a predominio mononuclear Positivo GeneXpert para tuberculosis y además PCR + para varicela zoster. Usted piensa que su paciente podría tener un defecto de inmunidad . De que tipo?

- a. De la inmunidad humoral
- b. **Defecto en el eje IL12/IFN γ**
- c. Hipogammaglobulinemia

Cuando sospechar IEI

- Mayor susceptibilidad a infecciones, recurrentes e inusuales
- Infecciones recidivantes en vía aérea superior e inferior (2 a 4 por año)
- Diarreas crónicas por enteropatía inflamatoria
- Mayor susceptibilidad a enfermedades autoinmunes (citopenias) y enfermedad granulomatosa
- Aumento de la patología oncológica
- Esplenomegalia y adenopatías persistentes



Cuando sospechar IEI en el adulto



- Neumonías recurrentes. Herpes zóster recurrente. Mala respuesta a antibióticos. Autoinmunidad multisistémica. Historia familiar sugestiva de IEI

Algoritmo diagnóstico dirigido por fenotipo predominante



Defectos de la inmunidad innata

Enfermedades autoinflamatorias

- Las enfermedades autoinflamatorias en adultos es un campo en expansión
- Defecto de la **inmunidad innata** con diferentes vías implicadas: inflammasoma, ubiquitopatías, interferón.
- Episodios recurrentes de inflamación estéril, sin anticuerpos, meses de evolución y síntomas simultáneos.

Clínica

Fiebre (lo más frecuente) es recurrente

Serositis

Artritis

Rash (urticariforme, pustuloso, acral)

PCR y ferritina elevadas,

trombocitosis, neutrofilia

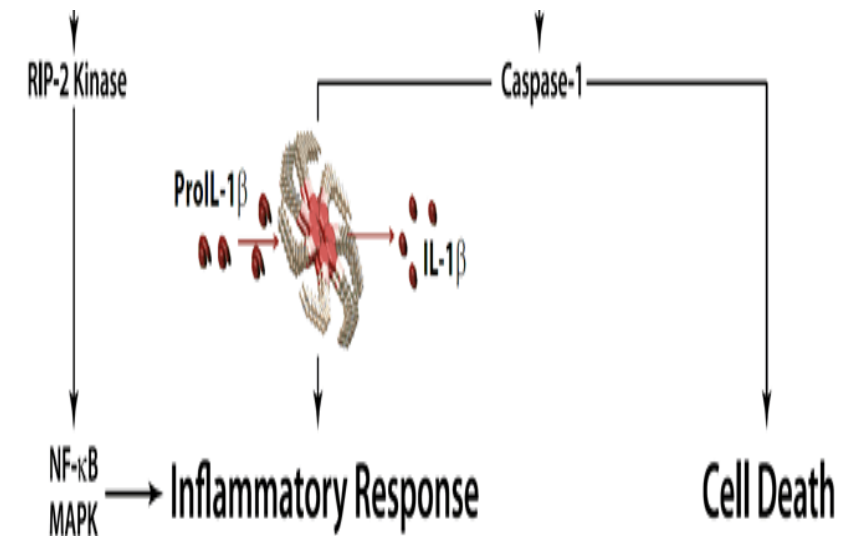
Ejemplos

FMF, CAPS

VEXAS

SAPHO

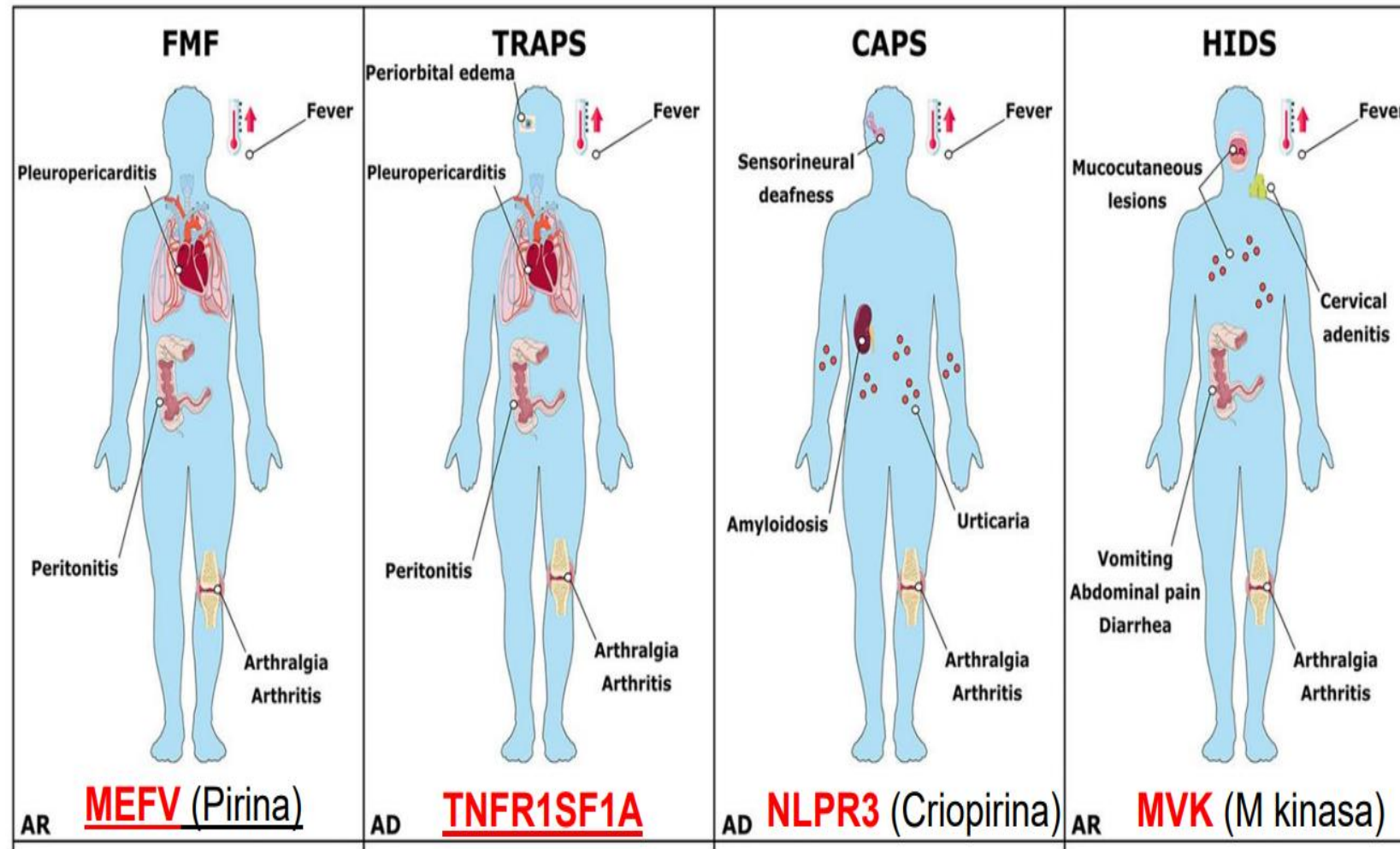
Síndrome Asia



1-Inflamasopatías: FMF, CAPS, HIDS

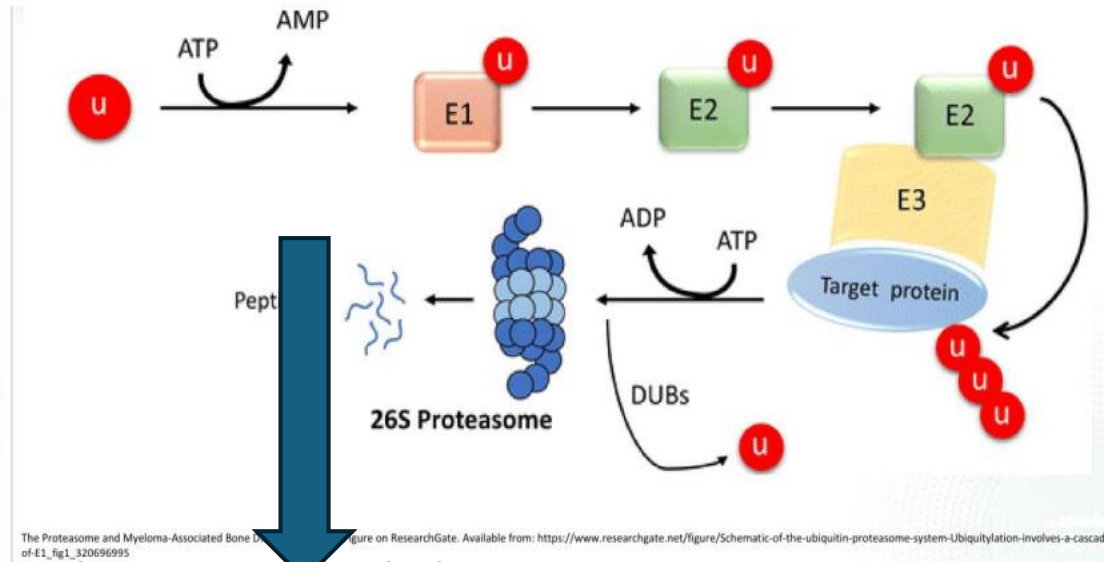
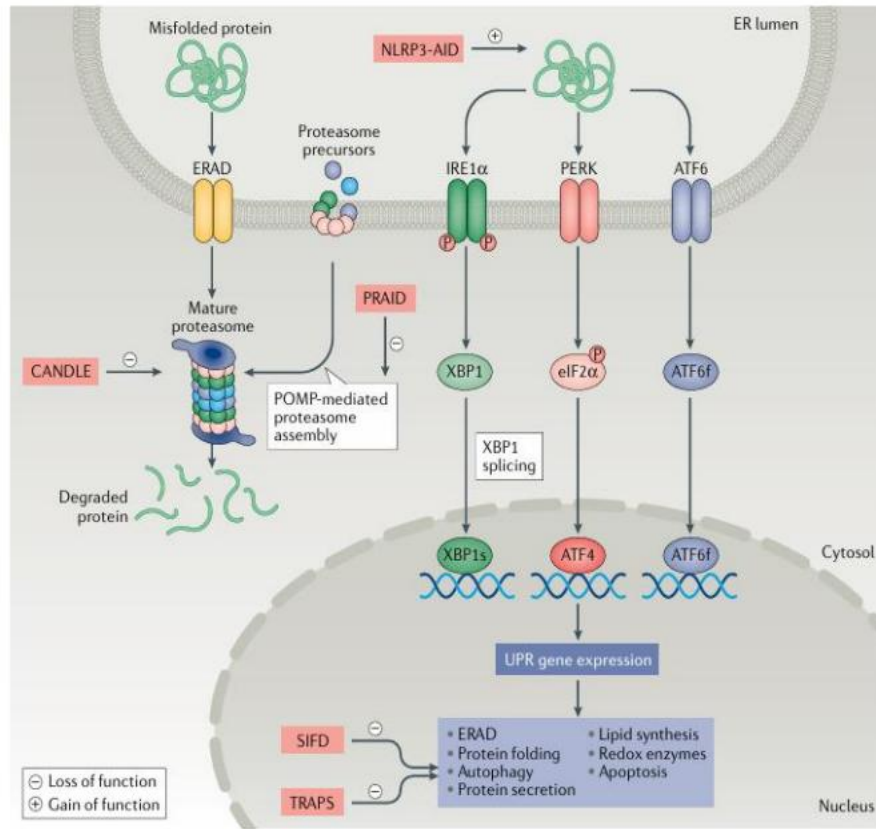
FMF (Cr16)
(Pirina)
Adolescencia
(5% a partir de los 30 años).
Fiebre (1-3 días) y serositis.
artritis
Afectación cutánea (erisipela like).
Dolor en FID
Reactantes de fase aguda.↑↑

CAPS:
(criopirina)
Hombres .Cr X
Amiloidosis



MVK (Cr12)
(Mevalonato kinasa)
HIDS Sind
hiper Ig D
Fiebre 4-6 d
Dolor abdominal
Lesiones mucocutáneas
Artritis
RFA.
Aumento IgD (14 mg/dl)
y de IL 1 β
Tratamiento

Mal plegamiento proteico. Ubiquitopatías



Sistema ubiquitin-proteosoma

UPS:

“ Servicio de limpieza y
reciclaje molecular celular ”
Marca las proteínas dañadas ,
inestables para destruirlas
en el proteosoma

Cascada E 1,2, 3 y Ubiquitina

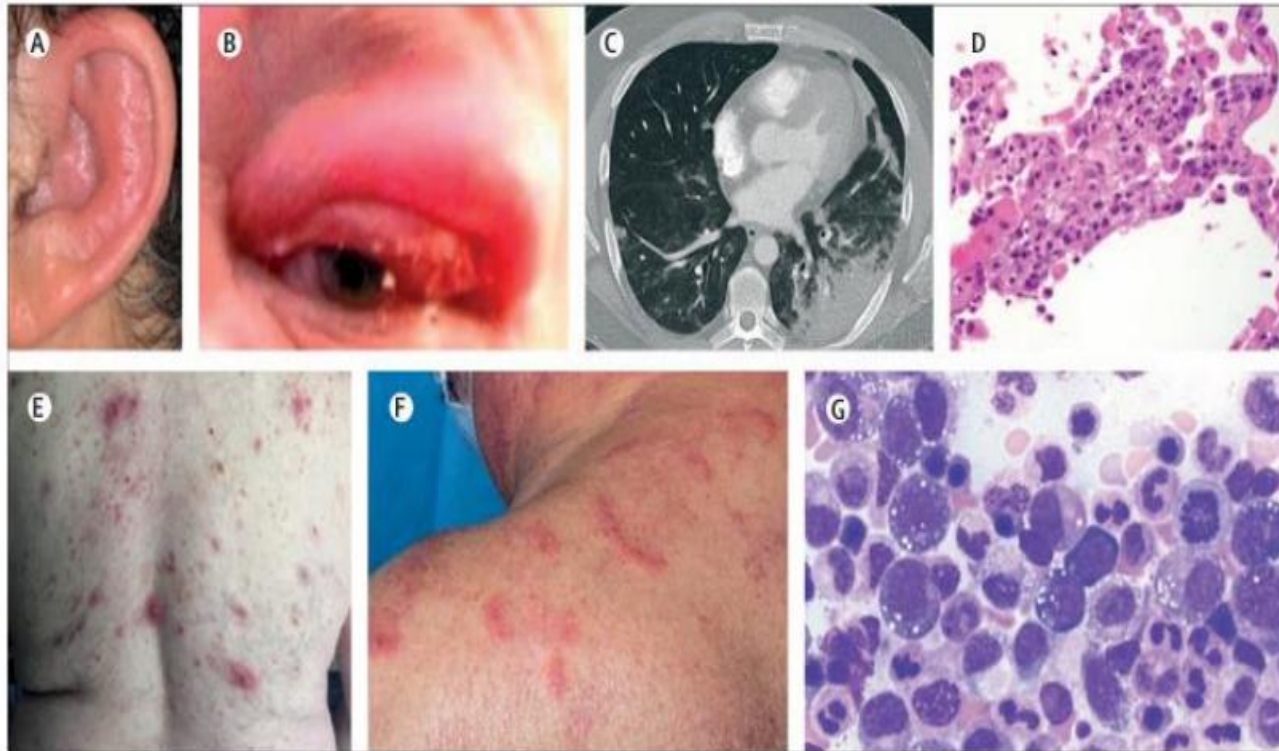
2-Ma1 plegamiento proteico , ubiquitinopatías

VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic)

UBA1 (ubiquitin-activating enzyme 1). Células mieloides.

Varones, 50 años. Prevalencia 1/4000. Mortalidad elevada.

Corticoides, anti-IL-6, JAKi (ruxolitinib), anti-IL1



Groarke et al. Lancet (2026)

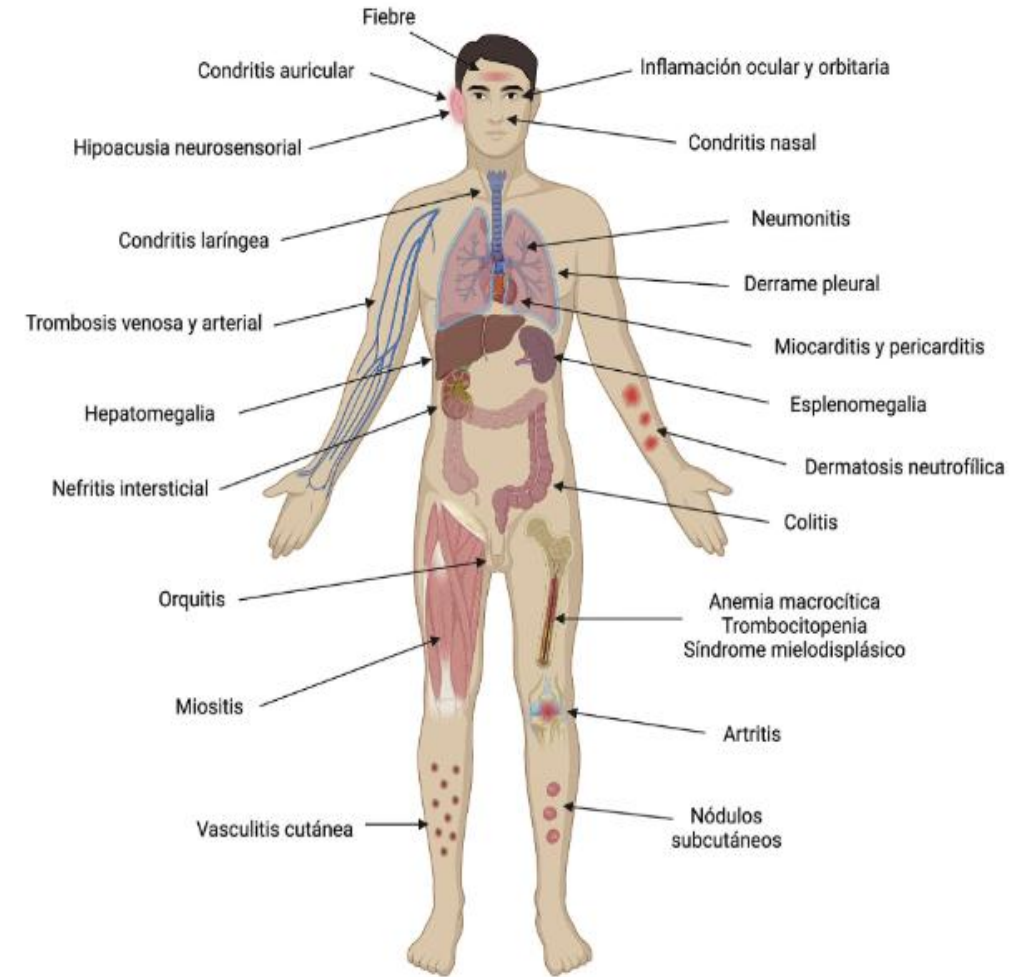
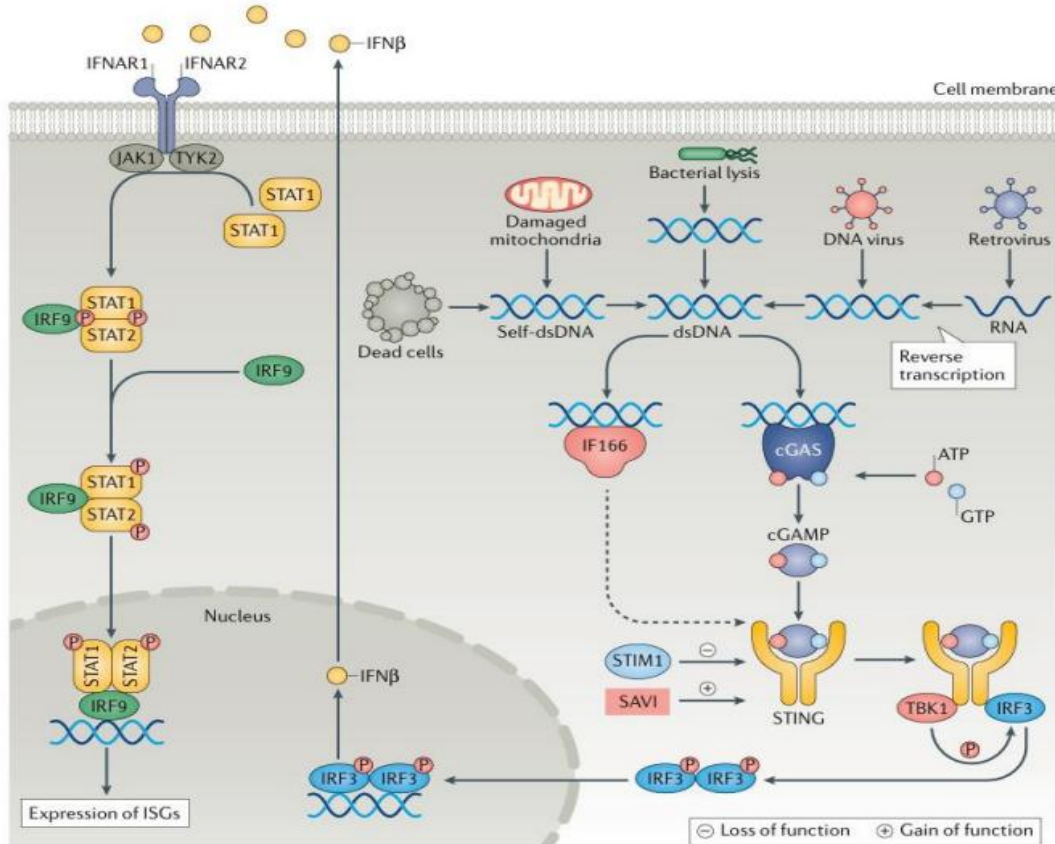


Figura 2. Manifestaciones inflamatorias y hematológicas del síndrome de VEXAS. Creada con BioRender.com.

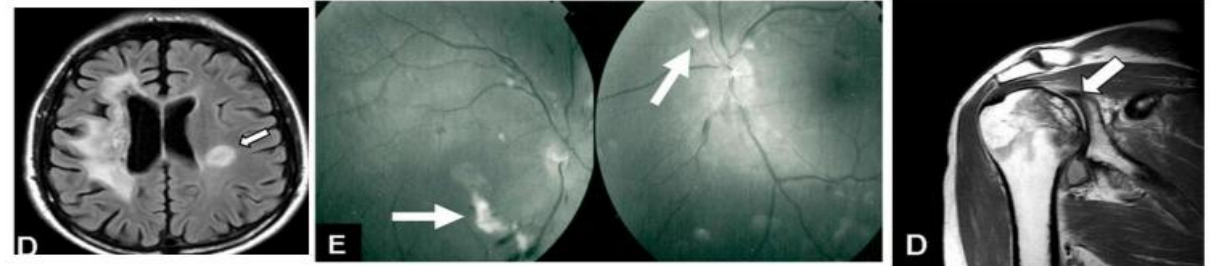
Anemia macrocítica
Vacuolas en precursores en MO
Sind mielodisplásicos,
Plaquetopenia

3-Interferonopatías: Trex1, DADA 2

3. INTERFERONOPATÍAS: SAVI, CANDLE, COPA, AGS, LUPUS, DADA2



TREX1. Inhibidores JAK



DADA2: Adenosin Deaminasa 2 Anti-TNF, TPH

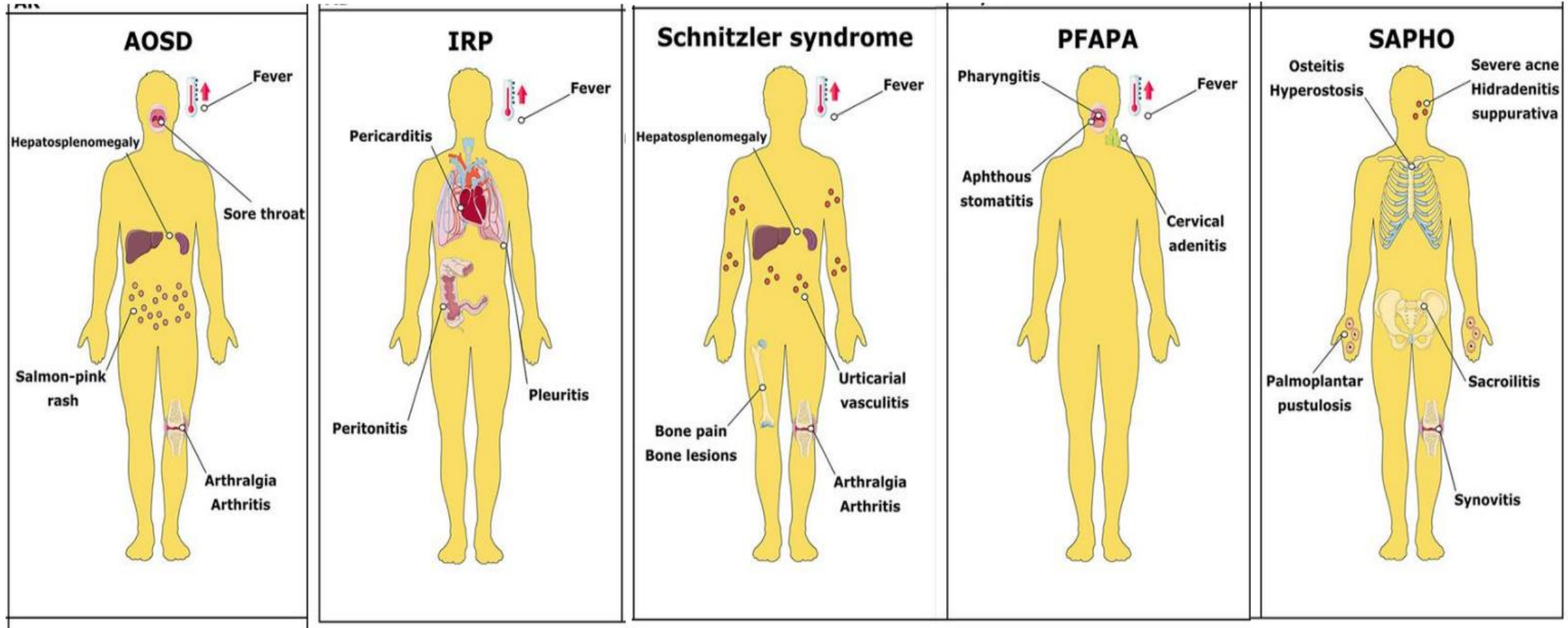


Bertrains et al A Reviews (2021);

Inflamación descontrolada en vasos sanguíneos con Vasculitis
de vasos pequeños y medianos
Da livedo reticularis y ACV de inicio temprano, deficiencias
hematológicas e inmunodeficiencia

4- Autoinflamatorias Poligénicas

4. POLIGÉNICAS: PFAPA, STILL, SAPHO, BEHÇET, pericarditis recurrente...



AINEs. Corticoides.
Mtx.
Anti-IL1, IL-6, AntiTNF

Colchicina. Corticoides.
Azatioprina. Mtx.
Anti-IL1

Corticoides.
Anti-IL1, anti-IL6.

Corticoides. Colchicina
Anti-IL1.

AINEs, Corticoides.
Bifosfonatos, Mtx
AntiTNF, Anti-IL1.

Enfermedad Still del adulto

- Exantema maculopapular asalmonado evanescente (1/3 pruriginoso) que acompaña al cuadro febril (picos de 39°C vespertinos) localizado en tronco y extremidades (respeto cara, palmas y plantas)
- Fenómeno de Koebner positivo



Criterios de Clasificación de Yamaguchi *et al*

Criterios mayores:

1. Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ de al menos 1 semana de duración.
2. Artralgia o artritis de ≥ 2 semanas de duración.
3. Erupción cutánea típica rosa asalmonada no pruriginosa.
4. Leucocitosis $\geq 10000/\text{mm}^3$, con $\geq 80\%$ de células polimorfonucleares.

Criterios menores:

1. Odinofagia
2. Adenomegalias.
3. Hepatomegalia o esplenomegalia.
4. Pruebas de función hepática anormales.
5. FAN y FR negativos.

Criterio de exclusión:

1. Infecciones
2. Malignidad (principalmente linfoma)
3. Otros trastornos sistémicos (principalmente vasculitis sistémica)

Se requieren 5 criterios y al menos 2 de los cuales deberían ser mayores.

Criterios de clasificación de Faurel *et al*

Criterios mayores:

1. Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$
2. Artralgias.
3. Eritema transitorio
4. Faringitis.
5. Polimorfonucleares $\geq 80\%$.
6. FT glicosilada $\leq 20\%$.

Criterios menores:

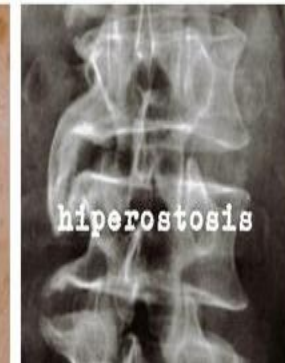
1. Erupción maculopapular
2. Leucocitosis $> 10000/\text{mm}^3$

Se requieren 4 criterios mayores o 3 mayores y 2 menores.

SAPHO

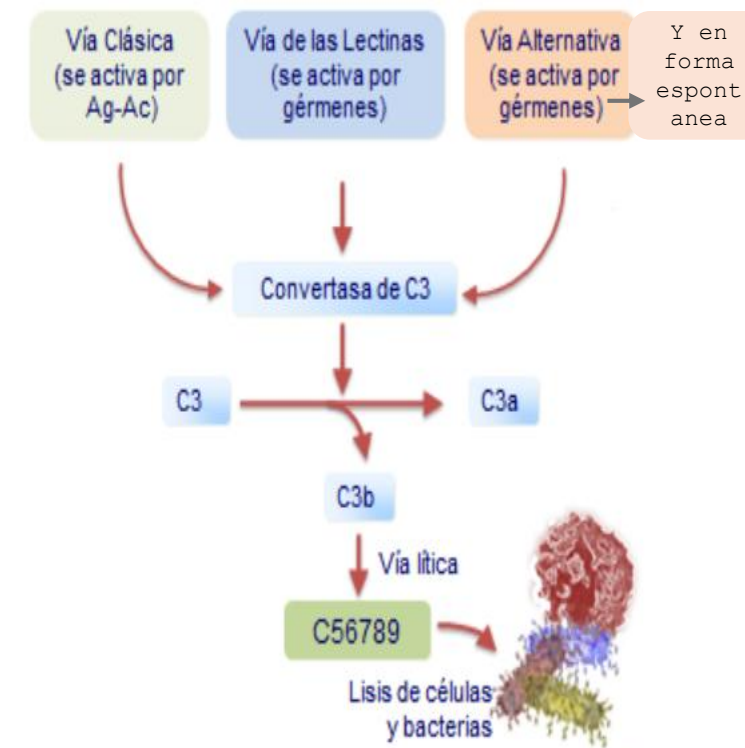


- Sinovitis
- Acné
- Pustulosis
- Hiperostosis
- osteítis

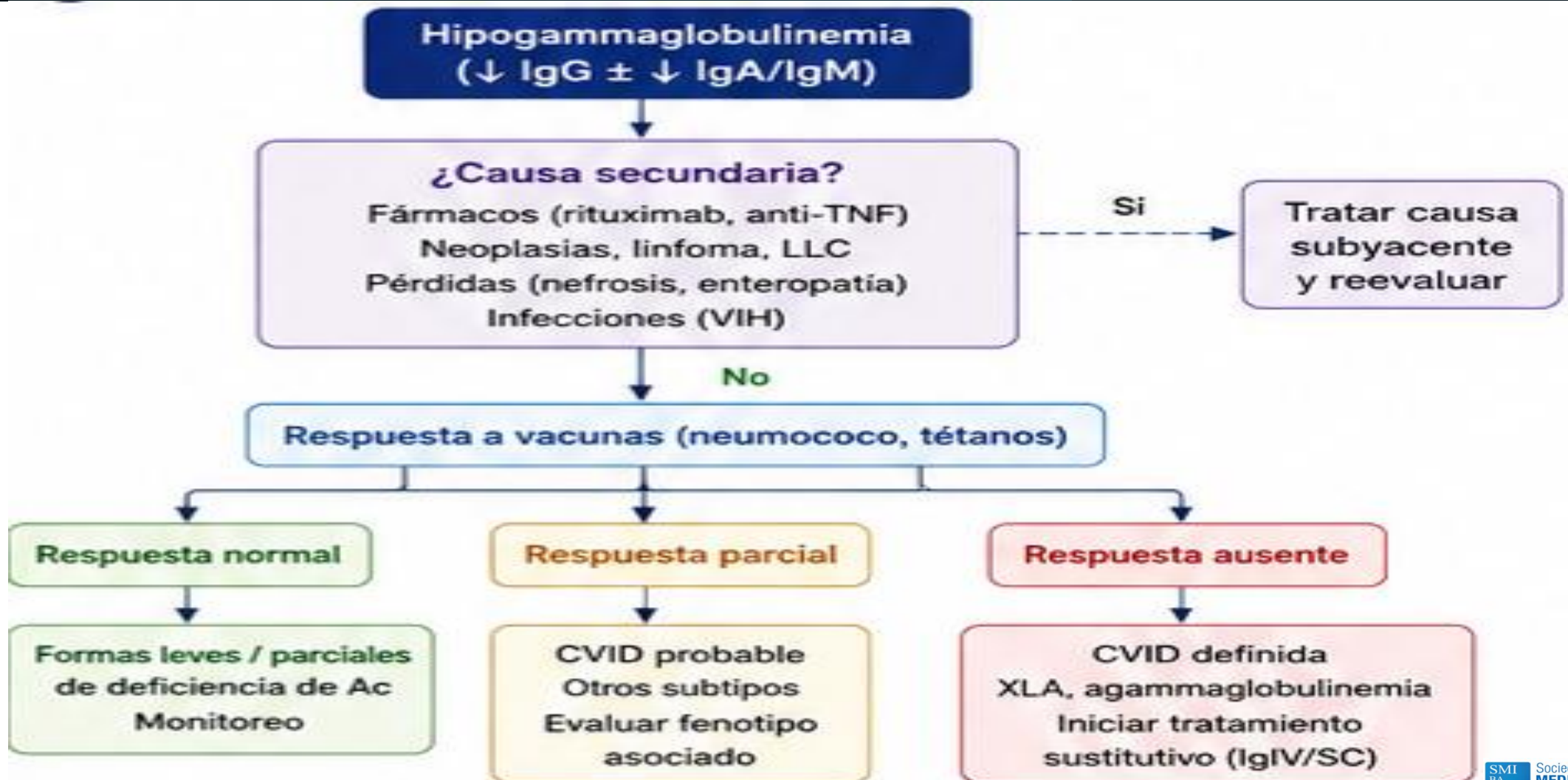


Defectos del complemento

Trastorno	Herencia	Signos clínicos
C1	Autosómica recesiva	<u>Lupus eritematoso sistémico</u>
C2	Autosómica recesiva	Lupus eritematoso sistémico, infecciones recurrentes piógenas por bacterias encapsuladas (en especial, neumococos) que comienzan al principio de la infancia, otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., glomerulonefritis, <u>polimiositis</u> , <u>vasculitis</u> , <u>vasculitis asociada a IgA</u> , <u>linfoma de Hodgkin</u>)
C3	Autosómica recesiva	Infecciones piógenas recurrentes con bacterias encapsuladas que comienzan en el nacimiento, glomerulonefritis, otros trastornos por complejo antígeno-anticuerpo, <u>sepsis</u>
C4	Autosómica recesiva	Lupus eritematoso sistémico, otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., <u>nefropatía por IgA</u> , <u>esclerosis sistémica progresiva</u> , <u>vasculitis asociada con IgA</u> , <u>diabetes mellitus</u> del tipo 1, hepatitis autoinmunitaria)
C5, C6, C7, C8, C9 (complejo de ataque a la membrana)	Autosómica recesiva	Infecciones recurrentes por <i>Neisseria meningitidis</i> y diseminadas por <i>N. gonorrhoeae</i>

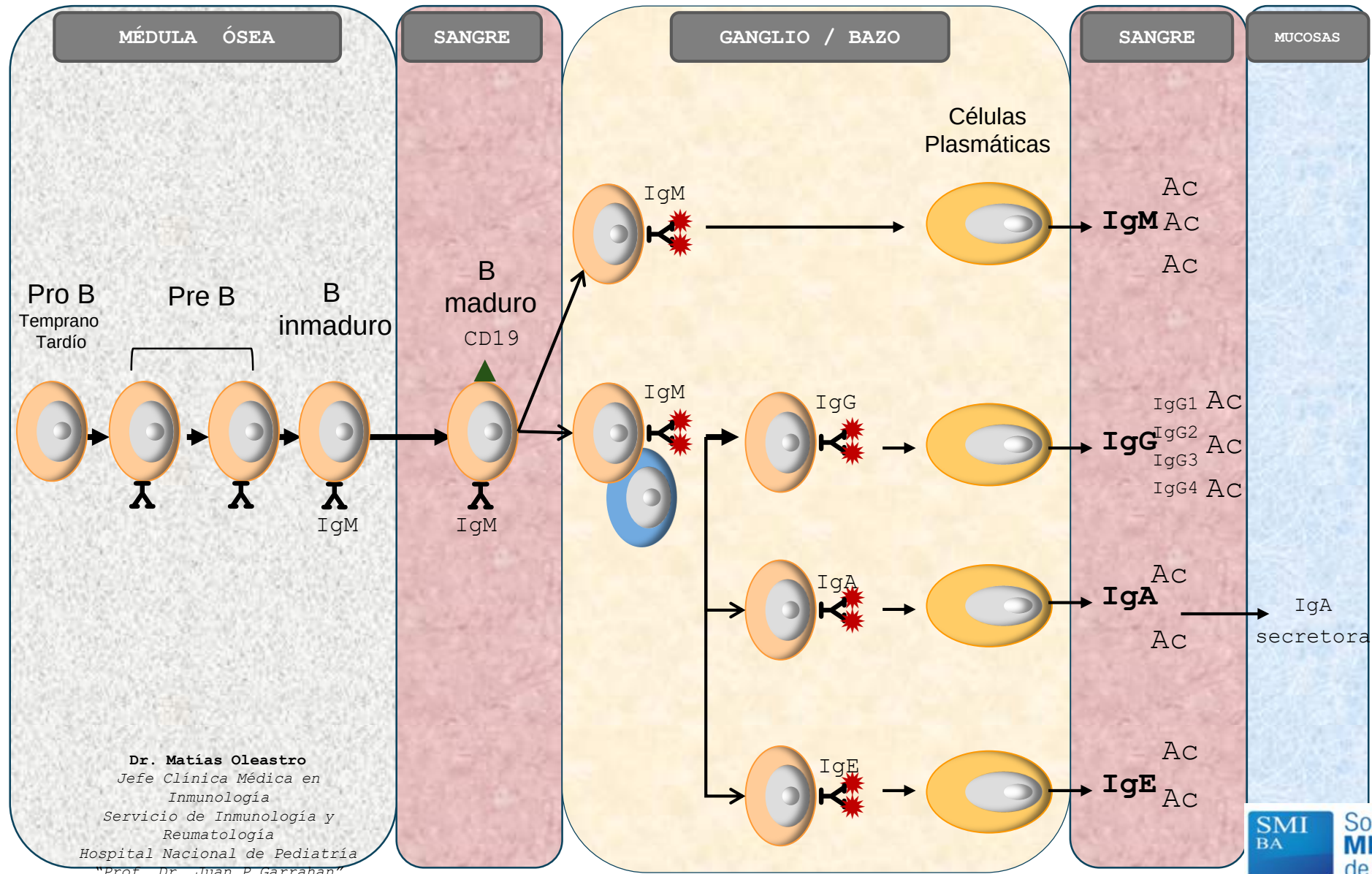


Algoritmo para deficiencias de anticuerpos en adultos



Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Inmunidad mediada por Linfocitos B



Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Entidades

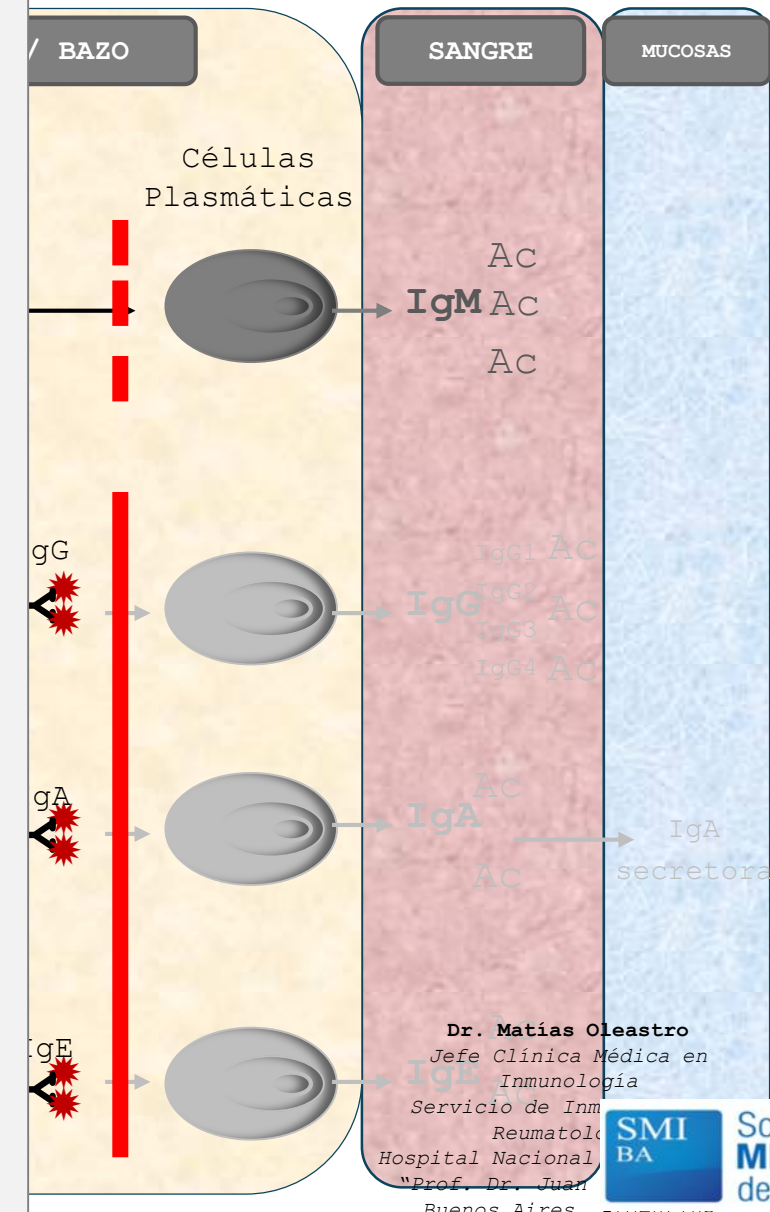
INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

Varón o mujer en la 2 a 4 década

Otitis, sinusitis, bronquitis,
neumonías a repetición

± Autoinmunidad, inflamación,
linfoproliferación

- IgG: Menor a 2 DS para la edad
- **IgA: Marcado descenso o ausencia**
- IgM: Valor variable (N o descendidos)
- N° Linfocitos B (CD19) >2 %
N° total normal pero deficiencia en maduración:
- Ausencia de anticuerpos
- Disminución linfocitos M memoria (CD27+)

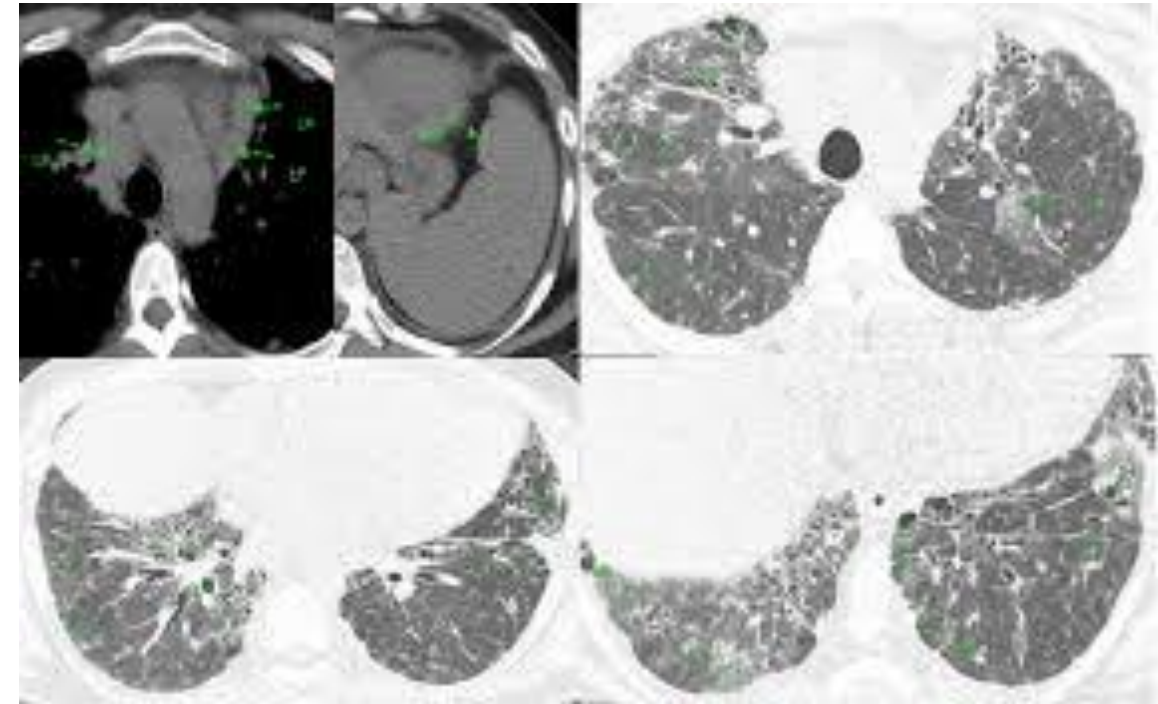


CVID

Importancia del diagnóstico temprano

Es la inmunodeficiencia más frecuente del adulto SINTOMÁTICA

- 1/10000 a 1/50000. 10- 20% tienen historia familiar 3% presentan déficit moleculares en ICOS, TACI, CD19. BAFF-R, CD20 y 21
- Asociación con GLILD, enteropatía y linfoma
- Fenotipos inflamatorios predicen peor pronóstico
- Falla de diferenciación del Linf. B
- Déficit de Inmunoglobulinas :bajo nivel de Ig G (2 DS por debajo de media para edad), de IG A y/o IGM
- Disminución o ausencia de Ac específicos a vacunas



**GLILD Enfermedad intersticial
granulomatosa y linfocítica**

Alteraciones moleculares

TACI

- ❑ Superfamilia de receptor $\text{TNF } \alpha$ LB
- ❑ Supervivencia, desarrollo producción de AC
- ❑ Ligandos : BAFF (factor activador de LB) y April (inductor de proliferación)
- ❑ **↓ de LB de memoria**
- ❑ **Tendencia a la autoinmunidad y linfoproliferación**

ICOS CD 28 (Coestimulación)

- ❑ Superficie LT activados
- ❑ Diferenciación final del LB en células plasmáticas y de memoria
- ❑ CD 19 superficie de LB maduros



No anomalías en el desarrollo de las células B, pero impide una adecuada respuesta antigénica

Alteraciones de la diferenciación del LB



en célula de memoria y plasmática

- ❑ LB disminuidos en 45-50 %
- ❑ 10 % ausentes
- ❑ Células de memoria switchada reducida en el 80-90 %
- ❑ **Hipogammaglobulinemia , respuesta de anticuerpos defectuosa**

INMUNPATOLOGIA

- ❑ Alteraciones compartimento T
- ❑ CD4 y CD4+CD45



- ❑ **CD25+FoxP3+CD4 + pacientes con autoinmunidad, granulomas, esplenomegalias y expansión de LB CD21 low**

- ❑ Expansión CD8, inversión CD4/CD8

Inmunodeficiencias Predominantemente de Anticuerpos

Manifestaciones clínicas

Infecciones
De la vía
aérea

Conjuntivitis
OMA

Sinusitis
Bronquitis

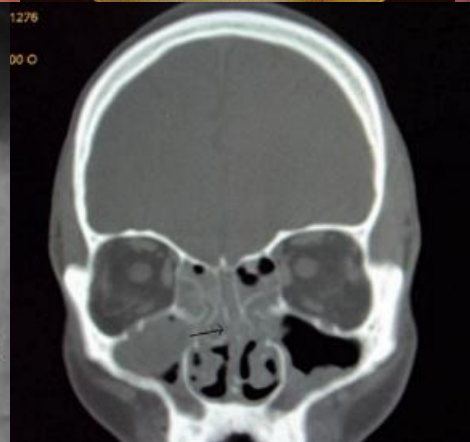
Neumonía
St pneumoniae

H influenzae

Moraxella catarrhalis

St aureus

Mycoplasma pneumoniae



Infiltración Policlonal Linfocitaria

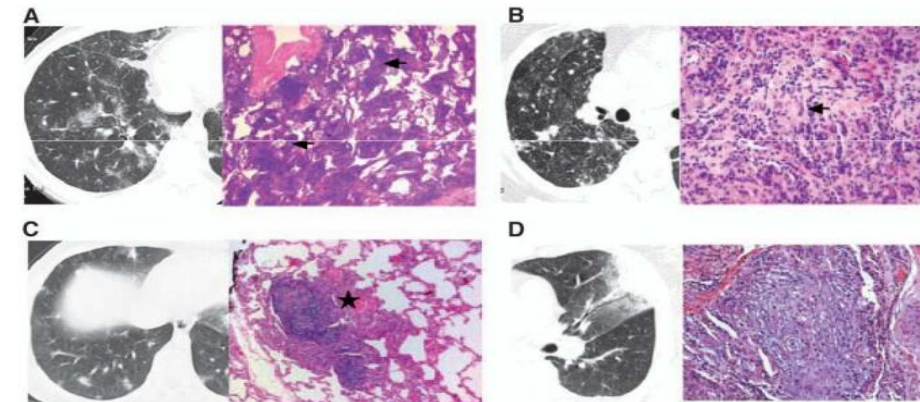
- **LESIONES GRANULOMATOSAS**

- ❖ 10-20 % enfermedad pulmonar intersticial granulomatosas (mal pronóstico)
- ❖ Mecanismo no bien conocido
- ❖ Frecuente en defectos de maduración temprana del LB
- ❖ Asociado a linfadenopatías y esplenomegalia
- ❖ Neumonía intersticial linfoide

Granulomas no caseosos en hígado, piel, bazo, MO, TGI, cerebro y riñón
Hiperplasia nodular linfoide



- Neumonía intersticial linfoide
- Enfermedad granulomatosa
- Enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa - linfocítica



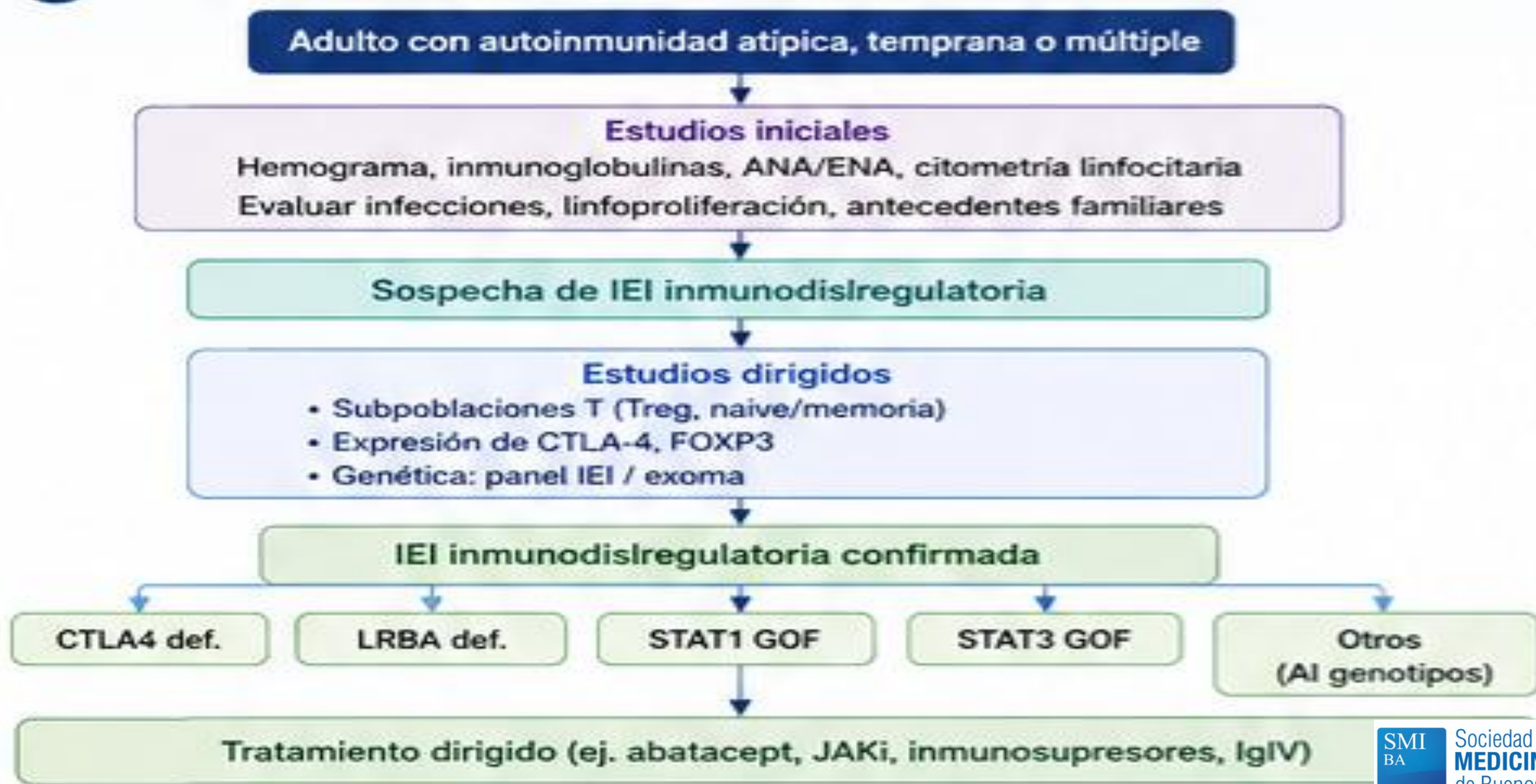
Compromiso GI y oncológico

- ❖ **Diarrea con o sin sangre (Enfermedad celiaca like- EII) Compromiso colónico similar a EII**
- ❖ **Atrofia vellositaria, No sensible a dieta sin gluten**
- ❖ **Hiperplasia nodular linfoide (asintomática o no)**
- ❖ **Oncológicos:** Linfoma, cáncer gástrico
- ❖ **ID:** IDCV, Déficit selectivo de IgA, Síndrome IPEX (inmunodisrregulación, poliendocrinopatías enteropatía ligada al Cr X), SCID

Mecanismos

- 1. Ausencia de barrera protectora IgA
- 2- Infecciones oportunistas (déficit de LB y LT)
- 3- Desregulación inmune (autoinmunidad e inflamación): atrofia vellosidades, enfermedad similar a EII, Gastritis atrófica
- 4. Hiperplasia nodular linfoide para intentar compensar la falta de defensa crece el tejido linfoide intestinal y riesgo de tumores por incapacidad de vigilancia y eliminación defectuosas

Algoritmo para immunodisregulación /autoinmunidad



Algunos Síndromes

- **ADPS- Activated PI3K Delta Syndrome**

- Infecciones respiratorias recurrentes
- Linfoproliferación
- Herpes virus recurrentes

- **Deficiencia de CTLA4 (freno)**

- Autoinmunidad sistémica
- Hipogammaglobulinemia
- Citopenias y enteropatía

- **STAT 1 GOF y 3**
(autosómico dominante)

Jak Inhibitors

Sobreestimulación

- Candidiasis mucocutánea crónica
- Autoinmunidad

Diagnóstico moderno: Algoritmo diagnóstico escalonado



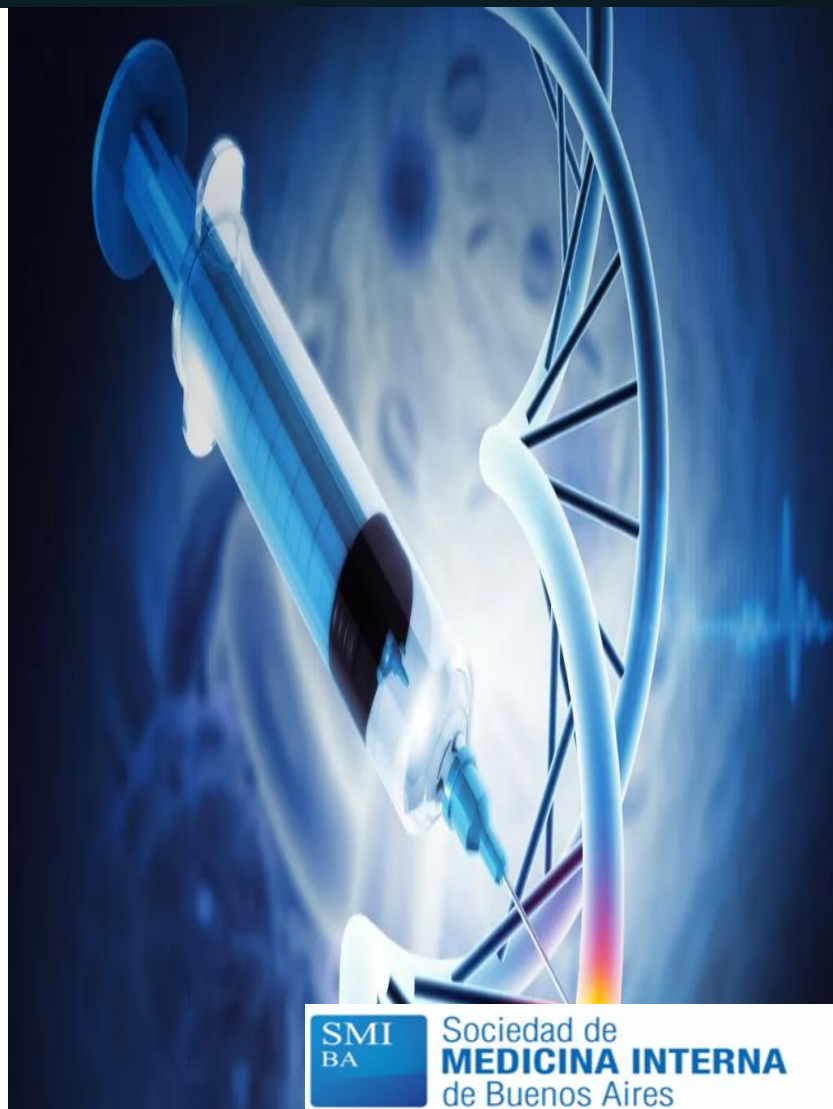
NGS (secuenciación de nueva generación), exoma (parte del ADN con las instrucciones para síntesis proteica) y genoma

TRATAMIENTO

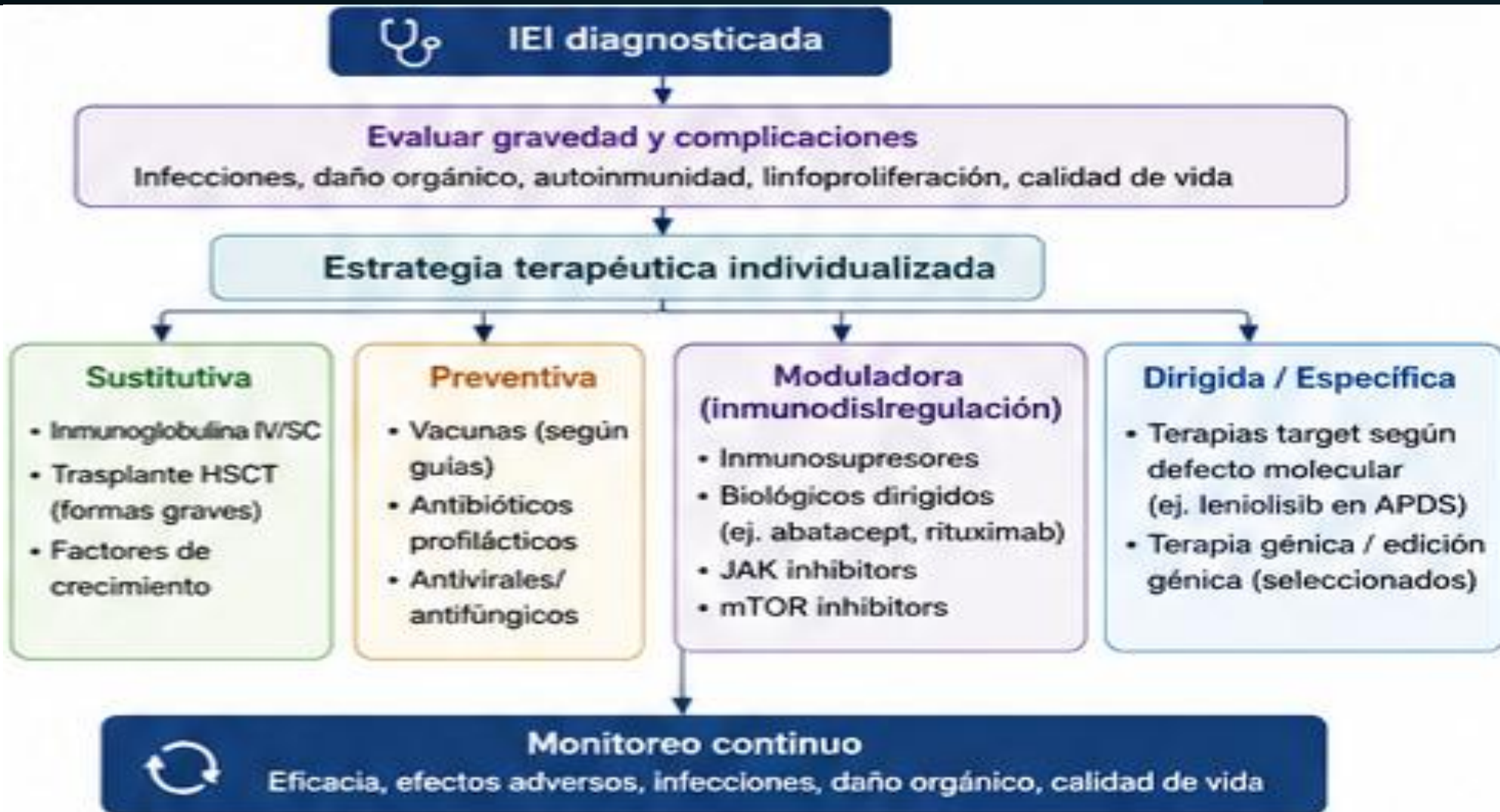
Gamaglobulinas
EV 300–600 mg/kg
mensual

o SC 100–150 mg/kg
semanal

Mas allá de la
gammaglobulina ??



Algoritmo terapéutico general en IEI del adulto



- **LENIOLISIB**

APDS/Síndrome de fosfoinositida 3 quinasa delta activada)

- **ABATACEPT** en CTLA4
- **JAK INHIBITORS** en STAT GOF
- Expansión de terapias target

Terapia génica Indicaciones

- Inmunodeficiencia combinada Severa grave (SCID)
- Wiskott-Aldrich: Inmunodeficiencia primaria grave ligada al cromosoma x (gen WASP) - Plaquetopenia, eccema piel e infecciones recurrentes
- CGD: defecto grave de la inmunidad innata, en la función destructiva de fagocitos
- Edición Genética Avanzada (CRISPR) (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas y Regularmente Espaciadas).

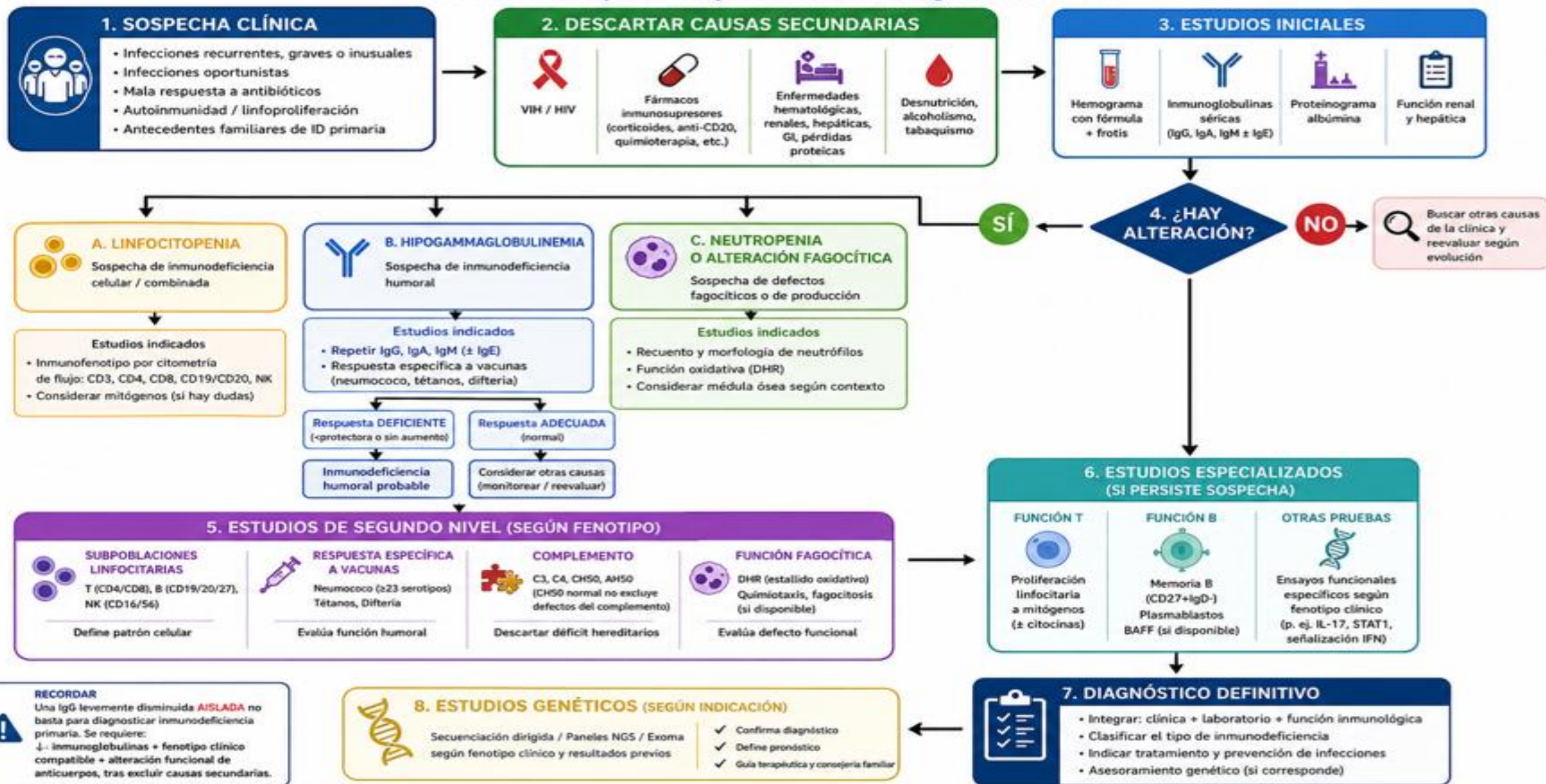
Modificación de ADN. Corrige el material genético defectuoso

(vía cas 9)



ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS (ADULTOS)

Basado en fenotipo clínico y estudios inmunológicos escalonados



El enfoque diagnóstico debe ser escalonado, dirigido por el fenotipo clínico y apoyado en estudios funcionales y genéticos.

Mensajes

01

Las IEI del adulto
están
subdiagnosticadas

02

Además de las
infecciones ,la
autoinmunidad y la
linfoproliferación
son formas
frecuentes de
presentación

03

La genética cambió
el enfoque
diagnóstico

04

La medicina de
precisión ya es
realidad

Bibliografía seleccionada

- Frontiers in Immunology 2025
- J Clin Immunol 2024-2025
- Journal of Clinical Medicine 2025
- IUIS Classification 2024/2025