



Deficiencias por Disregulación Síndromes de Ipex e Ipex-like

Dra. Liliana Bezrodnik

Coordinadora del Grupo de Inmunología Clínica

Directora Centro Jeffrey Modell Argentina

Investigadora del GCABA

Investigador Clínico CONICET

Inmunología



Las Inmunodeficiencias Primarias en humanos han sido de extrema utilidad para poder comprender los mecanismos fisiopatogénicos involucrados para mantener la homeostasis del sistema inmune y ante su fracaso la forma de expresión clínica con diversas manifestaciones clínicas (infecciosas o no)

➤ Las manifestaciones autoinmunes representan la segunda formas de presentación clínicas de las IDP

Ciertas IDP asocian sistemáticamente manifestaciones AI (80%)

- Poliendocrinopatía y enteropatía AI, ligada a mutaciones en el cromosoma X (IPEX)
- Poliendocrinopatía autoinmune, distrofia ectodermal y candidiasis (APECED)
 - Síndrome linfoproliferativo AI (ALPS)
 - Síndrome de Omenn's (OS)
 - Deficiencia del C1q

Mecanismos involucrados

APECED

- Defectos en el gen Aire.

IPEX

- Disminución o ausencia de células reguladoras.

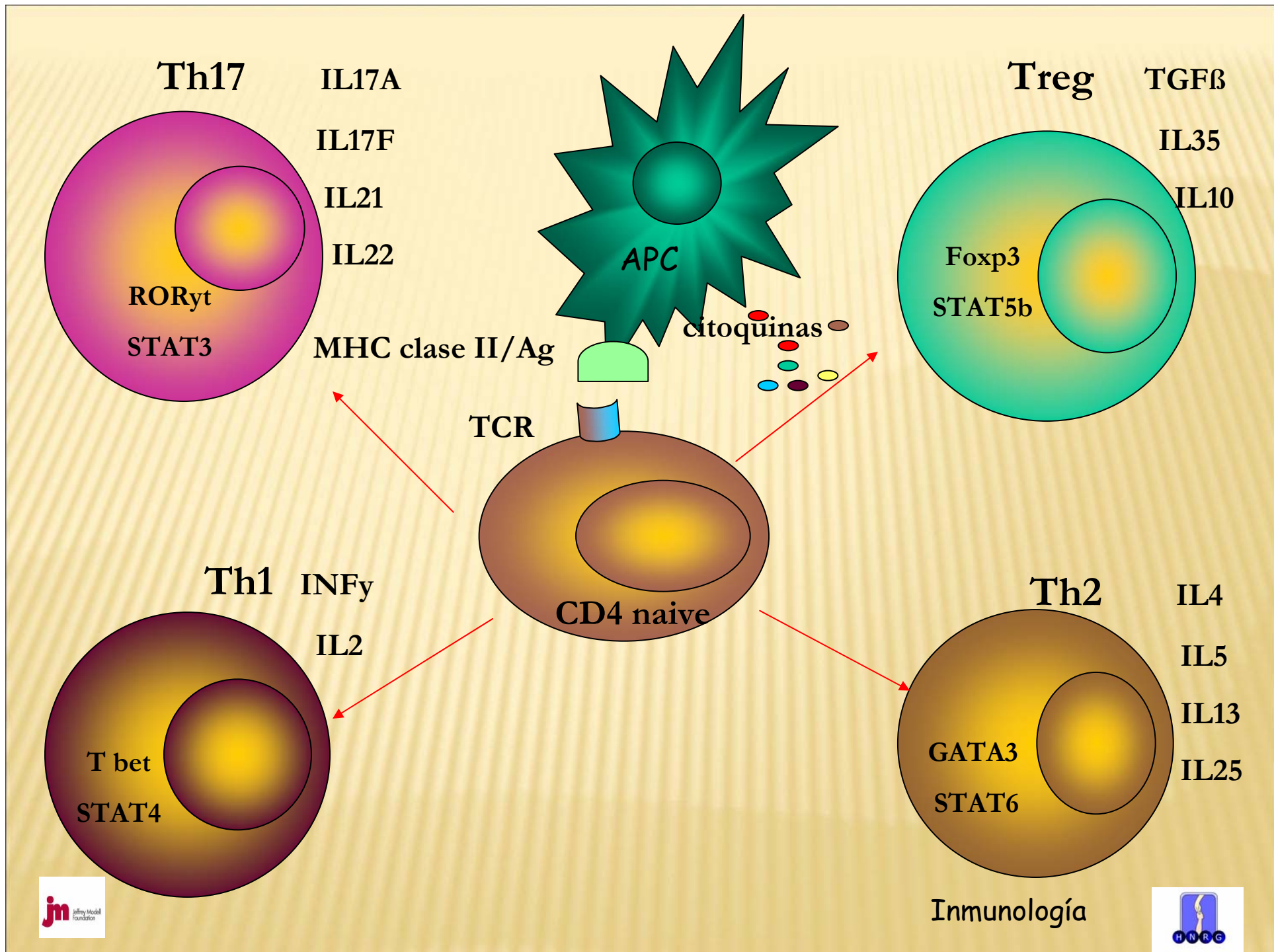
ALPS
SOM
SWA

- Defectos de los mecanismos de apoptosis, alteraciones en el repertorio de TCR/BCR

C1q

- Defectos en clearance de células apoptóticas y anticuerpos.

Subpoblaciones CD4



Células Treg



Inmunología

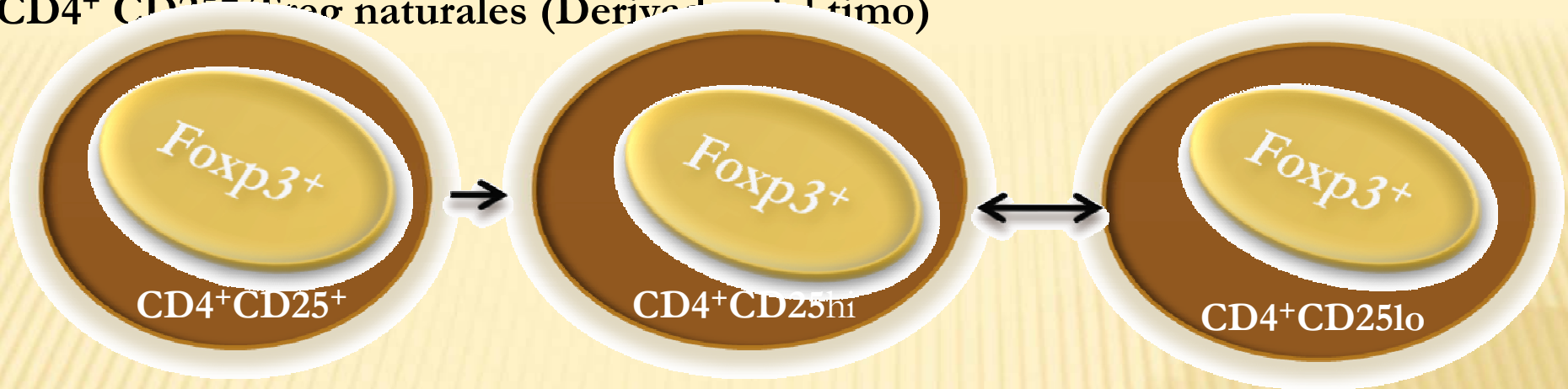


CD4⁺CD25⁺ Treg cells

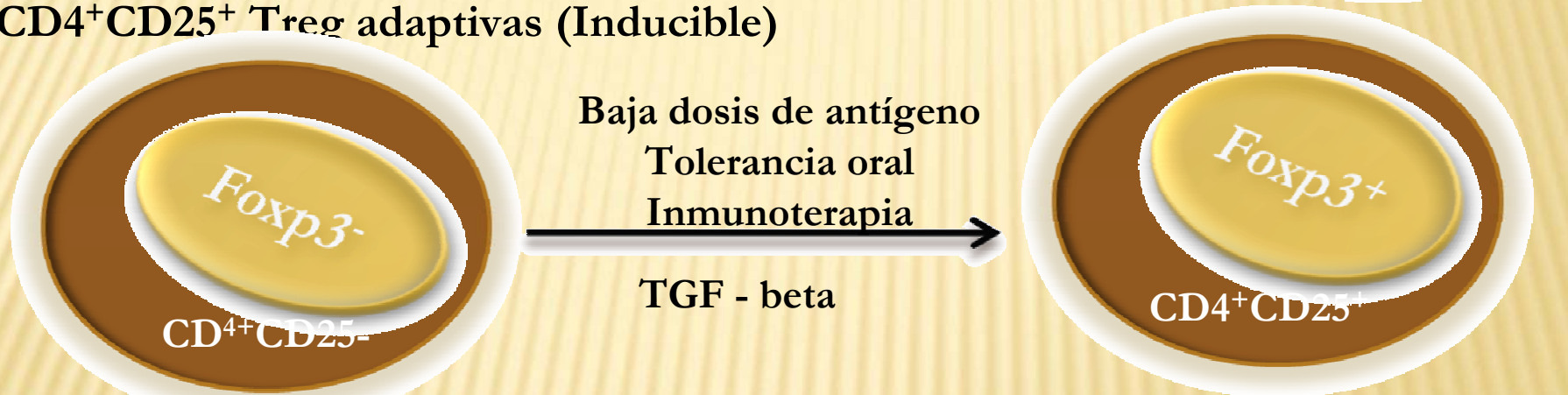


CD4⁺CD25⁺CD127^{low}

CD4⁺ CD25⁺ Treg naturales (Derivados del timo)



CD4⁺CD25⁺ Treg adaptivas (Inducible)



IL10 secreting Tr-1 cells



Timo

CD4⁺Foxp3⁻



Repertorio TCR
CD4 naive

Tregn
Foxp3⁺



Repertorio TCR
Tregn

Periferia

Th naive



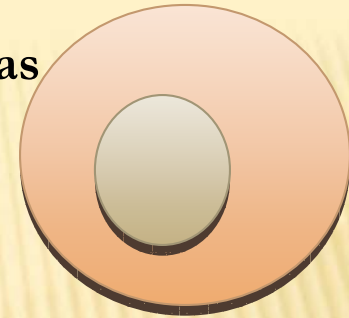
Repertorio TCR
CD4 naive

Tregn
Foxp3⁺



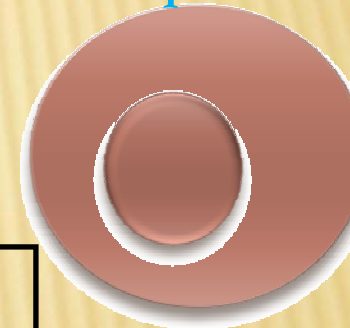
Repertorio TCR
Tregn

Th efectoras



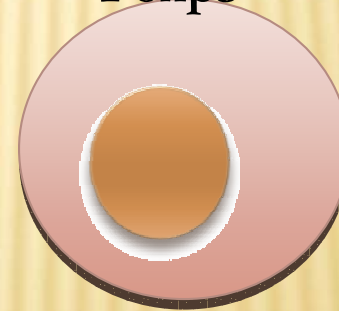
Th 1
Th2
Th17
Etc.

Tregi
Foxp3⁻



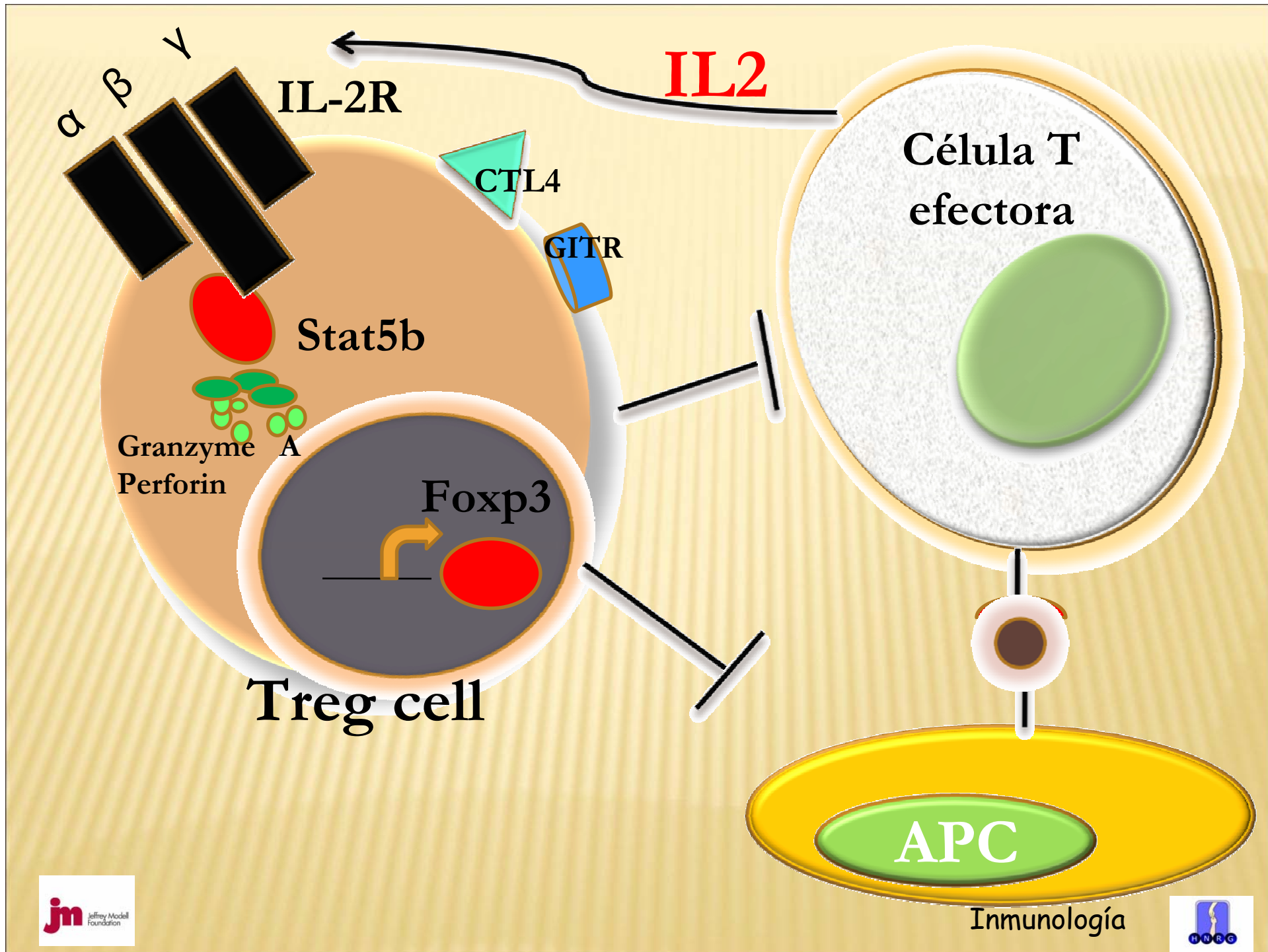
Tr 1
Th3

Tregi
Foxp3⁺



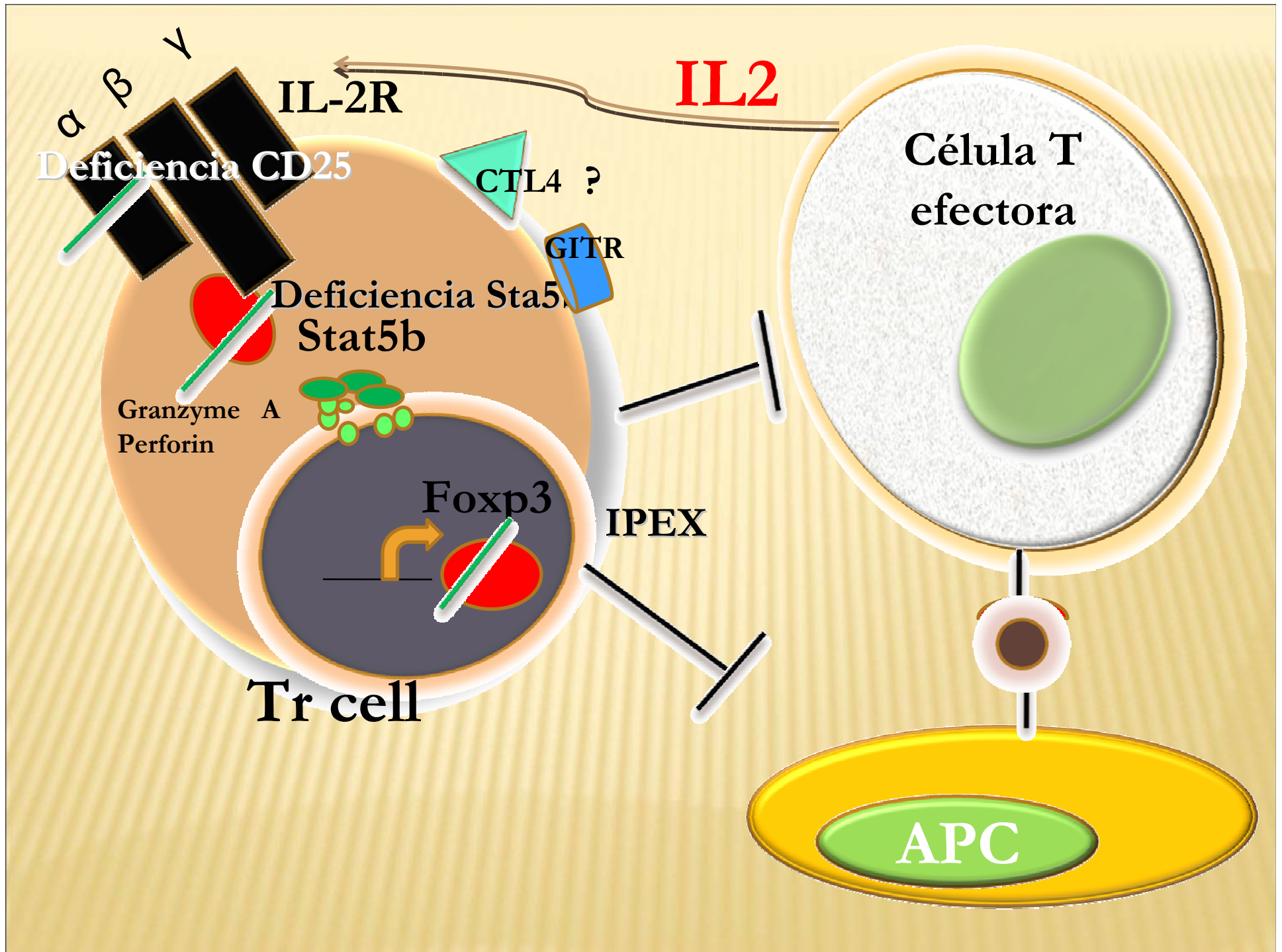
Control de la
inflamación y la
AI

- Control de manifestaciones alérgicas e inflamatorias crónicas y severas
- Clearance de parásitos
- Erradicación de tumores



Deficiencias de células Treg

**Compromiso de diferentes proteínas que
codifican para genes involucrados en la
función y o presencia de células Treg y su
expresión clínica**



IDP por disregulación se producen por la ausencia o pérdida de la función de las células reguladoras secundarias a mutaciones en genes esenciales para el desarrollo y función de las células Treg

FOXP3, IL2RA and STAT5b,

Se han asociado con manifestaciones AI asociado o no a infecciones(diabetes neonatal tipo I y poliendocrinopatías)

Poliendocrinopatía, enteropatía asociada al cromosoma X (IPEX)

Gen comprometido

Mutación en Foxp3 (cr. Xp.11.23)

Células comprometidas

Disminución en sangre periférica de células reguladoras CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺

Clínica

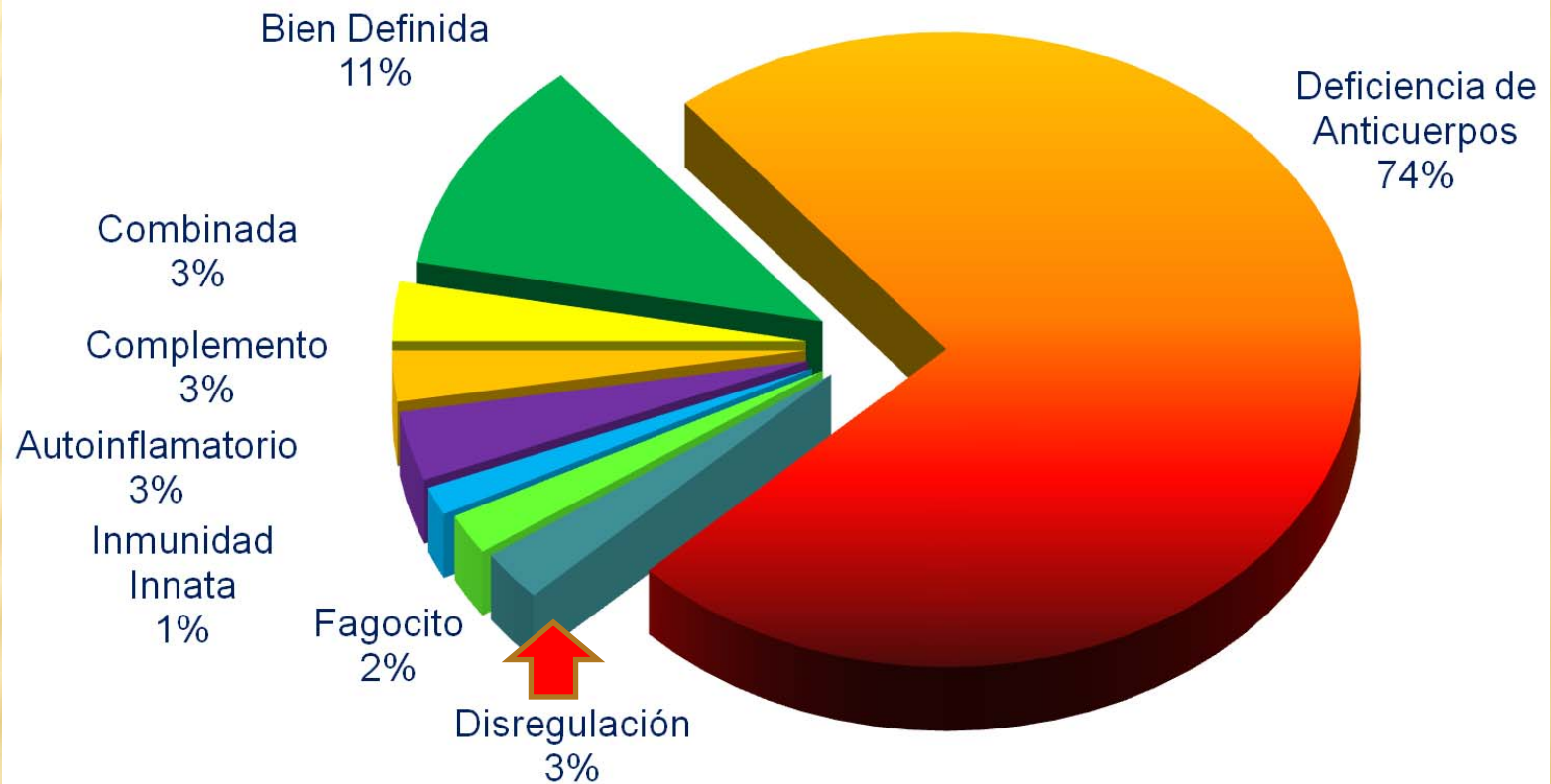
Enteropatía severa y crónica

Dermatitis severa

Poliendocrinopatía (Diabetes Millitus)

Registro de IDP Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

n°:1033



IPEX
Registro de pacientes del Servicio de Inmunología HÑRG
5 pacientes *IPEX-like*
(1989-2012)

1 pt.- Deficiencia de IPEX like



3pts. - Deficiencias de Stat5b



1 pt. - Deficiencia de CD25

IPEX –like

- Niño de 11 años, segundo hijo de una pareja no consanguínea.
- Primer consulta inmunológica a los 8 años.
- Cuadro Clínico: Eczema, diarrea, asma, intolerancia a la proteína de leche de vaca, trombocitopenia, artritis, vasculitis leucocitoclástica, neumonía, diabetes tipo I, enfermedad celíaca.
- Laboratorio: Ig E: 1374 UI, EMA: +++, ASCA +, FAN: - , Aumento de hormonas tiroideas, subpoblaciones linfocitarias normales con **descenso de células de células Treg (0.03%)**
- No se halló mutaciones en el gen Foxp3 ni gen AIRE
- Tratamiento: Inmunomoduladores (rapamycina)
Trasplante de médula ósea

IPEX-like

Deficiencia de células Treg que se asocia a manifestaciones de linfoproliferación y autoinmunidad, causado por defectos a lo largo del camino IL2/IL2R y mutaciones en Stat5b

- 1997-Sharfe et al. reportó el primer niño con mutación en la cadena α . IL2 R

- 5 pacientes fueron reportados

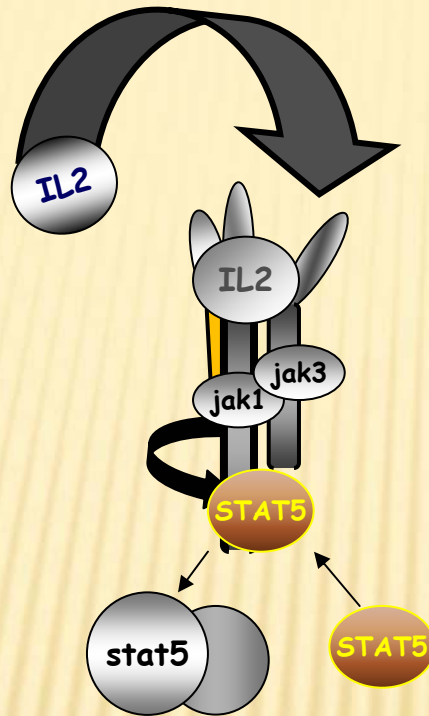
- 2011 HÑRG diagnóstico de un paciente con mutación en el receptor CD25

- 1999– Diagnostico 1era. IDP Stat5b HÑRG

- 11 Pacientes reportados en el mundo

- 4 pacientes Argentina

Deficiencia de Stat 5b

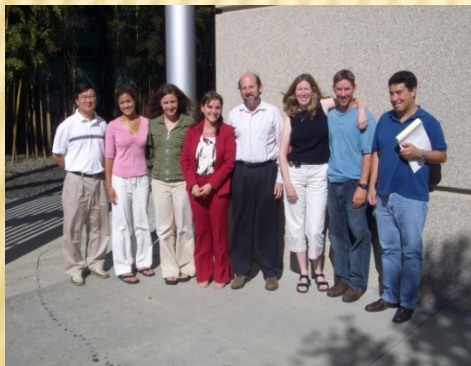
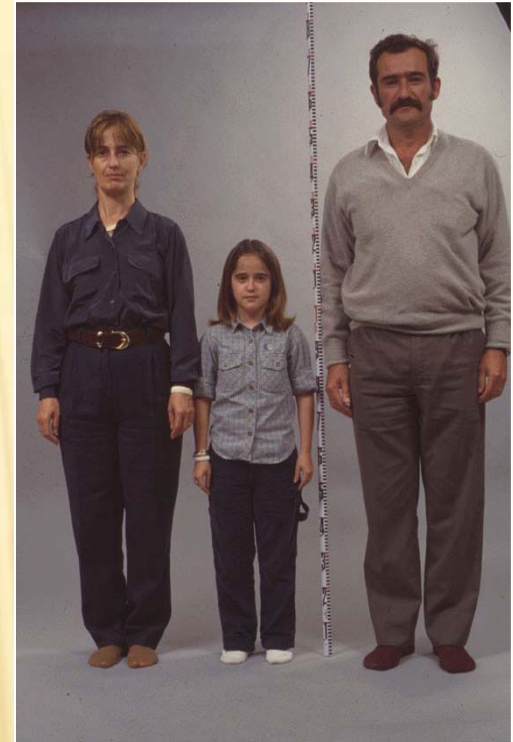


❖ *La primera mutación en Stat b 5 fue descrita en 1999.*

Dr. Ron Rossenfeld et al.
Universidad de Oregon - HÑRG

NEJM, Vol. 349, n° 12, 18 de Sep 2003
Mutación homocigota missense
en Stat 5b

Los padres presentaban una mutación heterocigota

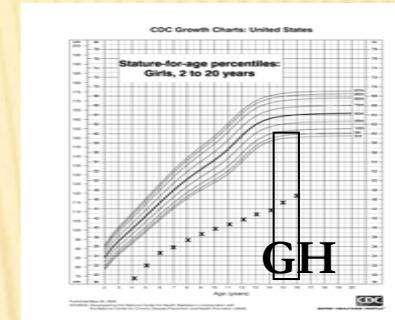


2004 Se describió el compromiso inmunológico

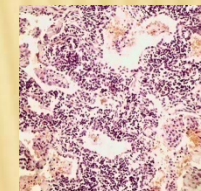
Dr. David Lewis, Universidad Stanfor-HÑRG

Journal of Immunology, 177;2770-2774- 2005 Aileen Cohen et al.

Entre 1990 and 2000, las 3 niñas fueron derivadas al servicio de endocrinología HÑRG por baja talla (debajo P5)



La primer niña es consultada en inmunología a los 6 años por asociar una neumonitis intersticial linfoide



La secunda niña fue consultada en inmunología a los 6, años por infecciones recurrentes



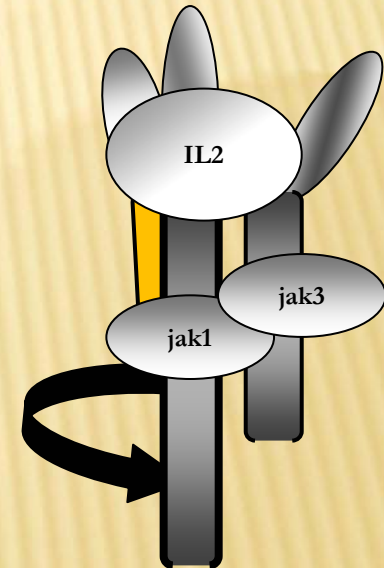
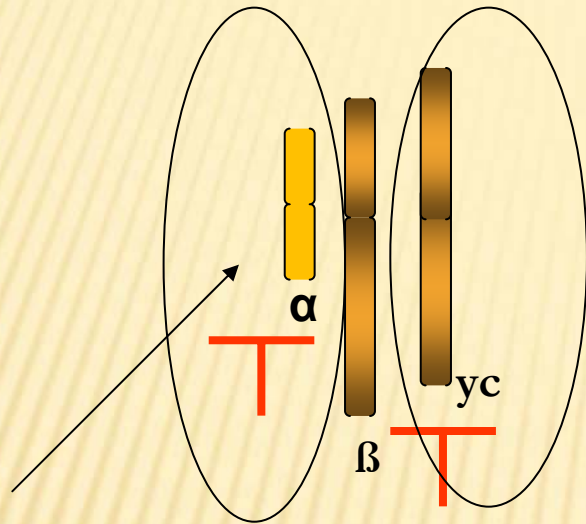
La tercer niña fue consultada en inmunología a los 10 años por asociar una varicela severa

Deficiencia CD25

❖ *RIL2 γ* : Inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X (*XSCID*)

Immunológica Reviews, vol 203. 98-109. 2005 Alain Fisher

IL2



❖ *mutaciones en RIL2 α* inmunodeficiencia asociada a susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas, fúngicas y AI

❖ Niguel Sharfe et al. reportó el primer caso 1997

Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 94, pp. 3168-3171, April 1997

Immunology

Deficiencia CD25



- Niña de 5 años, adoptada.
- Diarrea severa y dermatitis atópica desde el nacimiento e infecciones respiratorias recurrentes.
- Varicela severa a los 6 meses de vida.
- 2009 presenta una infección por Herpes Zoster y primer neumonía bilateral.
- 2011 Es internada HÑRG por una neumonía tórpida con falta de respuesta al tratamiento.
- Biopsia Pulmonar: Hiperplasia folicular linfoide.
- Biopsia de Ganglio: Hiperplasia reactiva no específica.

Presentación clínica De las pacientes con Ipex-like

Rasgos clínicos comunes

- Eczema
- Diarrea
- Compromiso pulmonar
- Facies con rasgos peculiares
- Susceptibilidad a infecciones por Herpes virus



Deficiencia CD25

Crecimiento normal

Frente prominente

Nariz en silla de montar

No compromiso de la voz

Diarrea

Eczema

Alopecia

No Psoriasis

Varicela severa

Compromiso pulmonar

Infección Herpes Zoster

No

Deficiencia Stat5 b

Talla por debajo P5

Frente prominente

Nariz en silla de montar

Compromiso de la voz

Diarrea

Eczema

Alopecia (1/3)

Psoriasis (1/3)

Varicela severa

Compromiso pulmonar(2/3)

Infección Herpes Zoster

Hipotiroidismo (1/3)





Eczema



Eczema



Alopecia

Compromiso Pulmonar

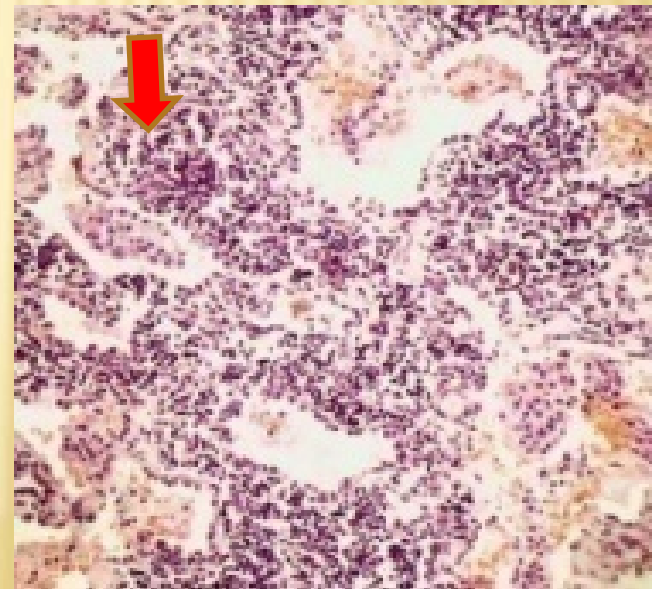
Bronquiolitis Obliterante

Deficiencia CD25



NIL

Deficiencia Stat 5b



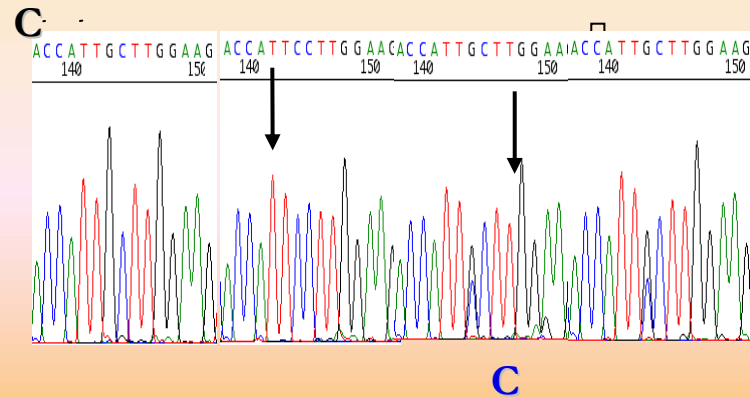
| Evaluación | Deficiencia CD25 | Deficiencia Stat 5b |
|---------------------------------|---|---|
| Dosajes | Hipergammaglobulinemia | Hipergammaglobulinemia |
| Ig E | Normal | > 1000 UI |
| Subclases | Deficiencia Ig G4 | Normal |
| Función de anticuerpos | Respuesta anti. Polisacáridos disminuidos | Normal |
| Auto anticuerpos | FAN + 1/640 (patente moteada) ANCA C ++ | ASMA+ NUMA+ ARA+ |
| Subpoblaciones Linfocitarias | Normal | Compromiso diverso |
| Células B | Disminución de LB memoria pre switch | Disminución de LB memoria pre switch |
| Treg cell | Muy disminuidas | Muy disminuidas |
| Proliferación celular | Normal | 1 Normal 2 Alterada |

Stat 5b and CD25 Mutation

❖ *Homozygous missense mutation A630P*

Exon 15

Oregon Health and Science University, 1999



❖ *Nonsense codon mutation R152X*

Exon 5

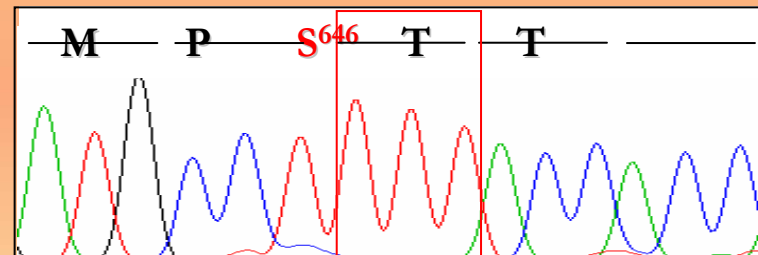
Htal Garrahan. Argentina 2005



❖ *Homozygous missense mutation F646S*

Exon 16, encoding SH2

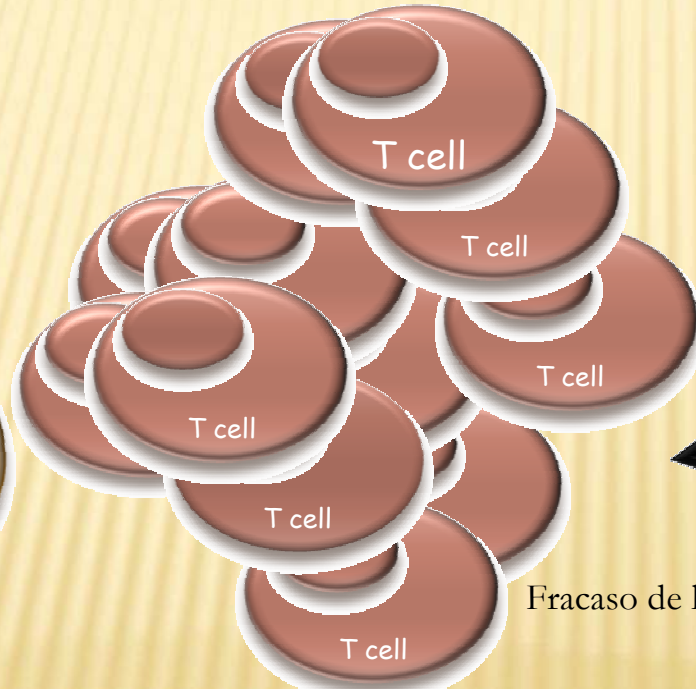
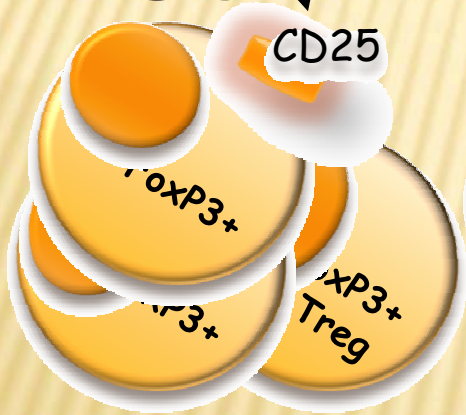
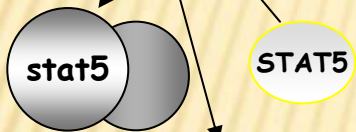
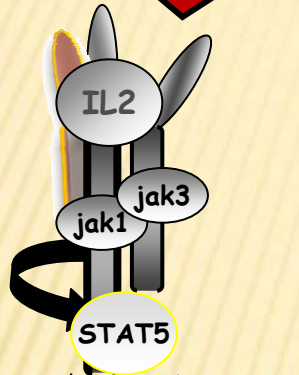
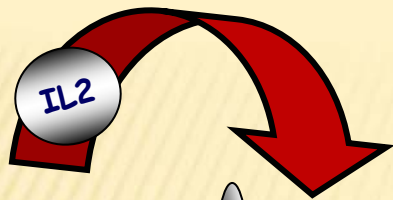
Htal de Niños Ricardo Gutiérrez, 2006



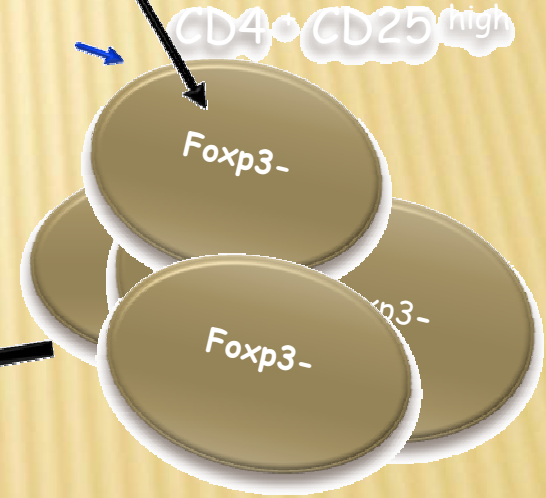
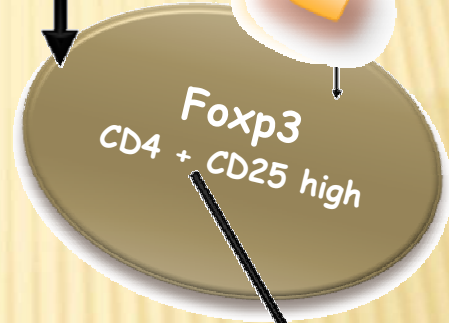
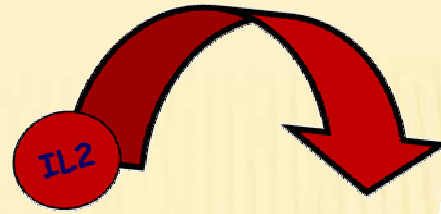
❖ *Homozygous missense mutation*
(c. 122 to> c, p. Y41S) in gene **IL2Rα**
Instituto Necker -Paris



**Mecanismo fisiopatogénicos de
los síndrome de IPEX like**



Aumento de células con actividad citotóxica



Fracaso de la función supresora

Inmunodeficiencia de CD25 y Stat5b

Inmunología

Diagnóstico diferencial

| | IPEX | CD25 def. | Stat5b def. | Omenn´s | WAS | HIES | ALPS | APECED |
|-------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|----------------------------|-----------------|--|
| Onset | Neonatal 1y | <1y early infancy | <1y early infancy | Neonatal. 1y | 1y, early infancy | Neonatal <1y | Neonatal 1y | Infancy. Young adulthood |
| Enteropathy | always | frequent | frequent | frequent | Possible | Not frequent | Not frequent | Not frequent |
| Endocrinopathy | T1DM± Thyroiditis | Thyroiditis | GH | absent | absent | absent | absent | Hypoparat. adrenal insuf., Thyroiditis |
| Skin lesions | Eczema erythrode | Eczema erythrode | Eczema | Erythrode alopecia | Eczema | Newborn rash Eczema | Urticarial rash | erythrode |
| Infections | Rare, secondary to IS | Recurrent Persisten. CMV | Recurr. Severe Varicella | frequent | Possible | Recur Cutaneous /pulmonary | Not frequent | candidiasis |
| Anemia | possible | possible | rare | frequent | Possible | Absent | frequent | rare |
| Trombocyto. | possible | possible | rare | frequent | possible | Always | absent | rare |
| Neutropenia | possible | possible | rare | rare | rare | rare | frequency | rare |
| Eosinophilia/ Hiper IgE | present | present | present | present | present | present | absent | absent |

| | IPEX | CD25 def. | Stat5b def. | Omenn | WAS | HIES | ALPS | APECED |
|---------------------------|-------------|------------------|--------------------|---|------------|------------------------|------------------------------|---------------|
| Hereditary pattern | X-linked | AR | AR | AR/ UNKNOW | X-linked | AD/AR/? | AD/? | AR |
| GENE | Foxp3 | IL-2RA | Stat5b | RAG1/2 Artemis IL7, ADA. Ligaza IV, γ c | WASP | Stat3/TKY2/ DOCK8/? | FAS/FASL CASPAS8/ 10/? | AIRE |

Grupo de Inmunología Clínica y Centro Jeffrey Modell Argentina

Área Clínica

- Dra. Daniela Di Giovanni
- Dra. Andrea Gómez Raccio

Residencia Médica y Bioquímica

- Dra. Gisela Seminario
- María Soledad Caldirola
- Dra. Ileana Moreira
- Dra. Luciana Filardi
- Dra. Alejandra Bravo Kleiman
- Dra. Guadalupe Rodriguez
- Dra. Karen Muller
- Dra. María Esnaola Azcoiti

Área Laboratorio

- Dra. Patricia Carabajal
- Dra. Alejandra Ginaca
- Dra. María Isabel Gaillard
- Dra. Jessica Sandañaus
- Dra. Verónica Natoli
- Dra. Dorina Comas

Secretaria

Lucia Fabiani

Técnicos de laboratorio

- Ana Luz García
- María Fernanda Hail
- Maximiliano Domínguez
- Carolina Palacios
- Patricia Palenque



Muchas Gracias

Inmunología

