



1º CONGRESO ARGENTINO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA EN PEDIATRIA

Panamericano Buenos Aires Hotel

23 y 24 de mayo de 2019

Autoinmunidad en Inmunodeficiencias Primarias

Dra Lorena Regairaz
Unidad Inmunologia
Hospital de Niños Sor Maria Ludovica,
La Plata , Buenos Aires



Inmunodeficiencias Primarias

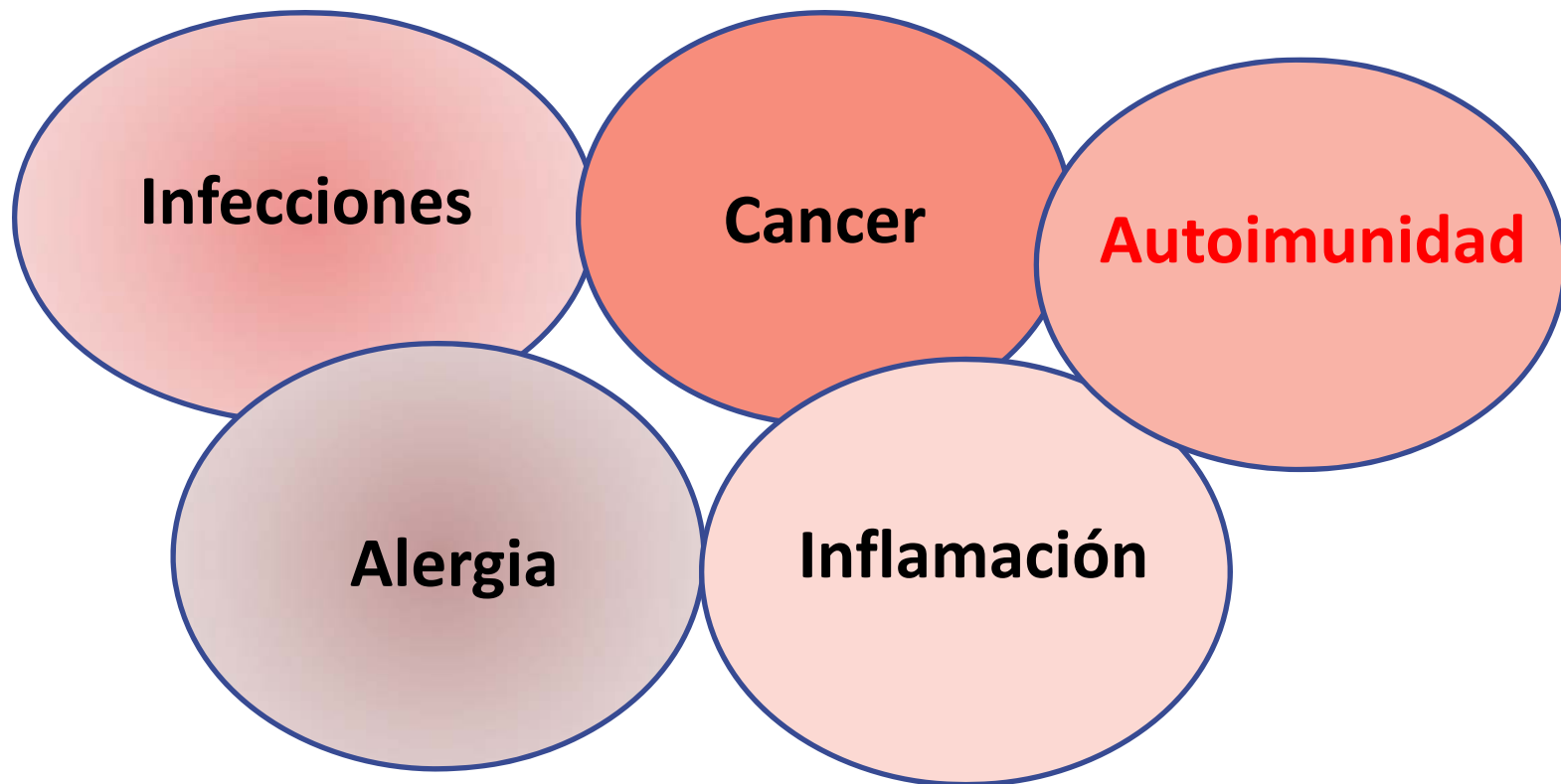
Grupo heterogeneo de desordenes hereditarios con defectos en uno o mas componentes del sistema inmune

Prevalencia actualmente estimada de alrededor de 4 a 10 por 10^5 RN vivos

Mas de 350 genes identificados

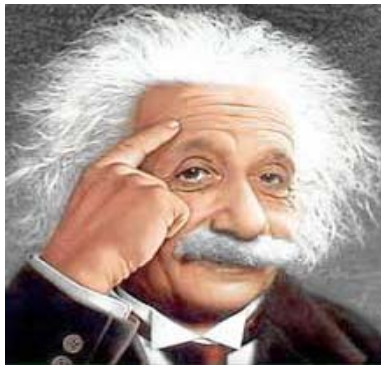
Modifican profundamente la expectativa y la calidad de vida

Porque las IDP modifican la expectativa y la calidad de vida ?



AI e IDP

PARADOJA



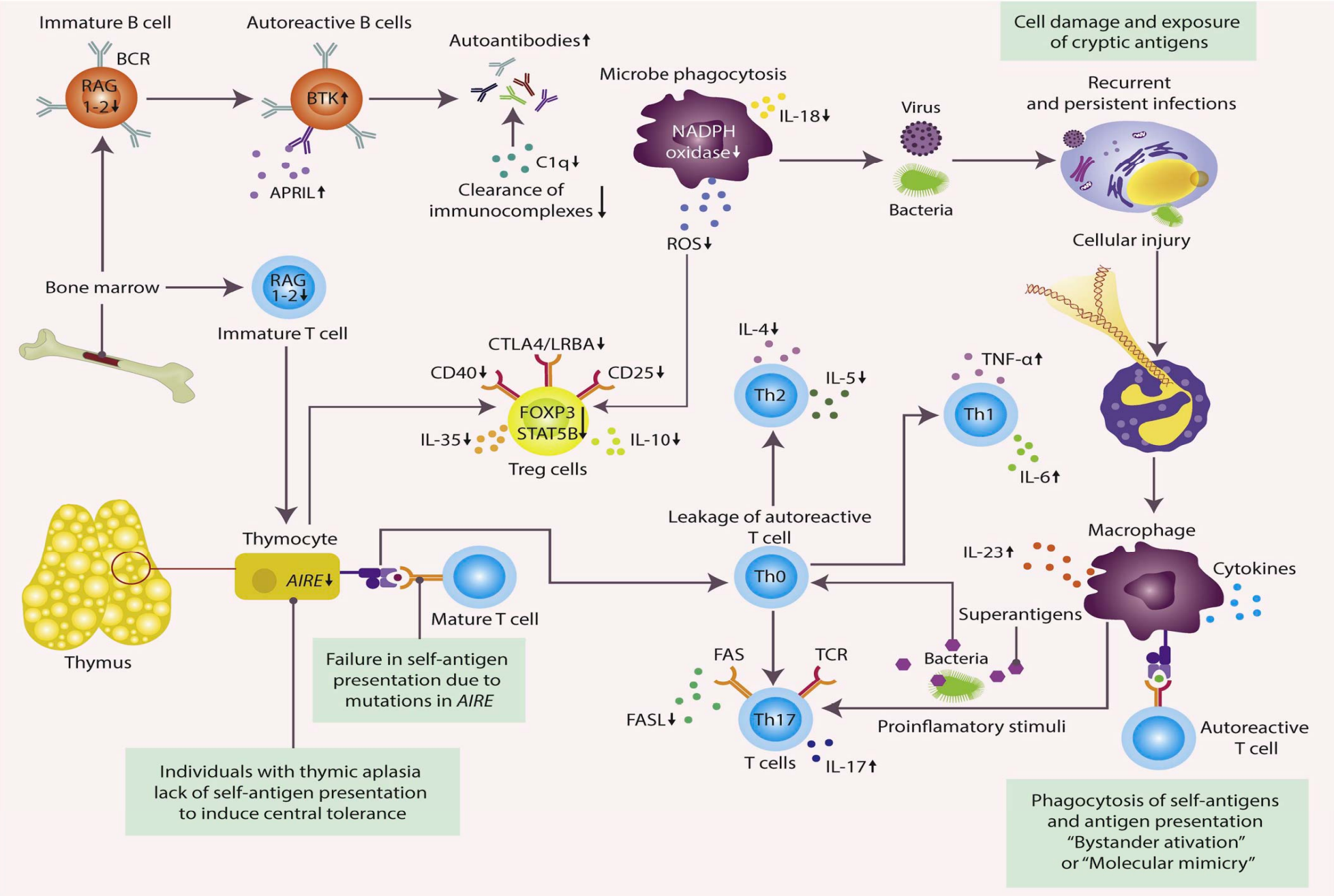
SI ineficaz para
responder a Ag
extranos

SI genera fuerte
respuesta
patogenica a
Autoantigenos

Defectos en TODOS los componentes del SI pueden estar asociados a autoinmunidad y disregulacion

- Complemento
- LT
- LB
- Fagocitos

Mecanismos inmunológicos asociados a AI en pacientes con IDP



Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies

Alain Fischer, MD, PhD,^{a,b,c,d,e} Johan Provot, MSc,^a Jean-Philippe Jais, MD, PhD,^{a,c,f}
Alexandre Alcais, MD, PhD,^{a,c,g} Nizar Mahlaoui, MD, MSc, MPH,^{a,b,c,g} and the members of the CEREDIH French PID study group*
Paris, France

2183 casos de IDP, edad media 20 a, rango 0,5-92a
presencia de autoinmunidad e inflamacion

Results

- ✓ **26.2% pacientes:** 1 o + complicaciones autoinmunes / inflamacion durante su vida
- ✓ **citopenias autoinmunes riesgo 120 veces mayor** en IDP que en poblacion general
- ✓ Sello distintivo es la generacion de Autoanticuerpos
- ✓ Todos los tipos de IDP estan asociados
- ✓ Mayor riesgo fue asociado con IDP de celulas T y con IDCIV

| Main Fischer- (2183 PID - 12/2016) <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017</i> | Prevalencia por 1x10 ⁵ PID pts | Prevalencia por 1x10 ⁵ en poblacion general | Riesgo relativo |
|---|---|--|-----------------|
| Citopenia | 12000 | 100 | 120 |
| Anemia hemolitica autoimmune (niños) | 2500 | 3 | 830 |
| PTI | 6000 | 100 | 60 |
| Desordenes reumatologicos | 5000 | 860 | 6 |
| Artritis reumatoidea | 800 | 20 | 40 |
| EII (adultos) | 7800 | 180 | 43 |
| EII (niños) | 5500 | 70 | 80 |
| Piel | 6000 | 600 | 10 |
| Desordenes endocrinologicos | 3000 | 1000 | 3 |
| Ojos | 700 | 100 | 7 |
| Riñon | 500 | 63 | 8 |
| Vasculitis y otros desordenes sistemicos | 250 | 17.5 | 13 |
| Desordenes Neurologicos | 400 | 130 | 3 |

Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies

Alain Fischer, MD, PhD,^{a,b,c,d,e} Johan Provot, MSc,^a Jean-Philippe Jais, MD, PhD,^{a,c,f}

Alexandre Alcais, MD, PhD,^{a,c,g} Nizar Mahlaoui, MD, MSc, MPH,^{a,b,c,g} and the members of the CEREDIH French PID study group* *Paris, France*

TABLE II. Number of patients with the most common autoimmune and/or inflammatory manifestations as a function of the type of PID

| | | Cytopenia, no. (%) [*] | Rheumatologic manifestations, no. (%) [*] | Gastrointestinal manifestations, no. (%) [*] |
|------------------------------|---------|------------------------------------|--|---|
| B-cell CVIDs | n = 408 | 68 (16.6) | 22 (5.4) | 39 (9.5) |
| Other B-cell deficiencies | n = 585 | 23 (3.9) | 25 (4.3) | 24 (4.1) |
| T-cell deficiencies | n = 845 | 117 (13.8) | 37 (4.4) | 63 (7.3) |
| Innate deficiencies | n = 324 | 9 (2.8) | 16 (5.0) | 50 (15.5) |
| Total | 2162 | 217 (10) | 100 (4.6) | 176 (8.1) |

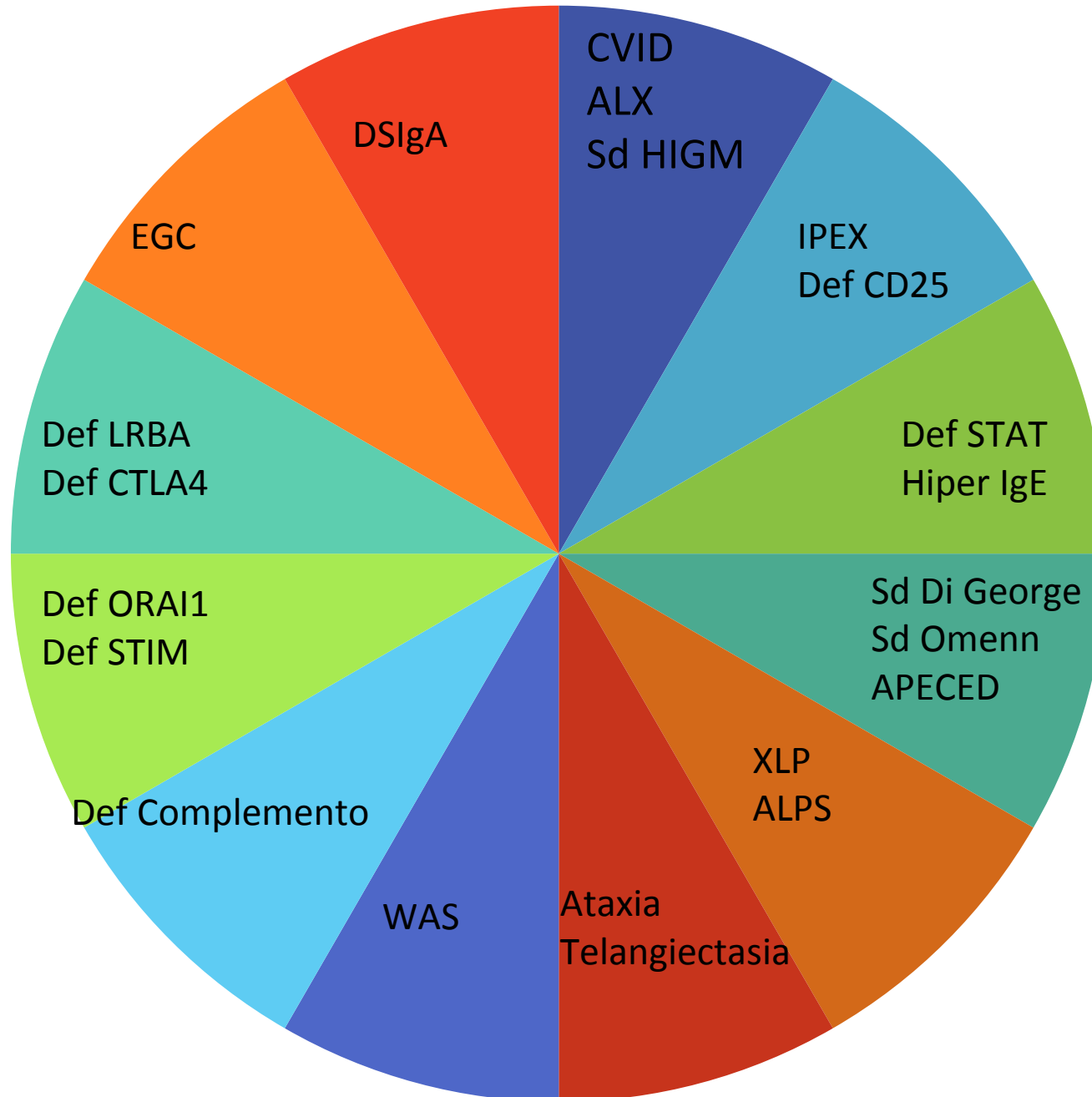
Note, some patients had more than 1 type of autoimmune or inflammatory manifestation, and therefore the total number might exceed the total number of patients. Likewise, the sum of the percentages can exceed 100%.

*Based on the total number of patients with at least 1 autoimmune or inflammatory manifestation (n = 571).

TABLE I. Categorization of the 852 autoimmune or inflammatory manifestations observed in 571 patients with PID

| | No. | Percent |
|---|-----|---------|
| Autoimmune cytopenia | 269 | 31.4 |
| Gastrointestinal disorders | 208 | 24.4 |
| Skin | 120 | 14.1 |
| Rheumatologic disorders | 109 | 12.8 |
| Endocrine disorders | 69 | 8.1 |
| Lung | 30 | 3.5 |
| Eye | 14 | 1.7 |
| Kidney | 11 | 1.3 |
| Vasculitis and other systemic disorders | 9 | 1.0 |
| Neurologic disorders | 8 | 1.0 |
| Urologic disorders | 3 | 0.4 |
| Other | 2 | 0.3 |
| Total | 852 | |

IDP que presentan Autoinmunidad



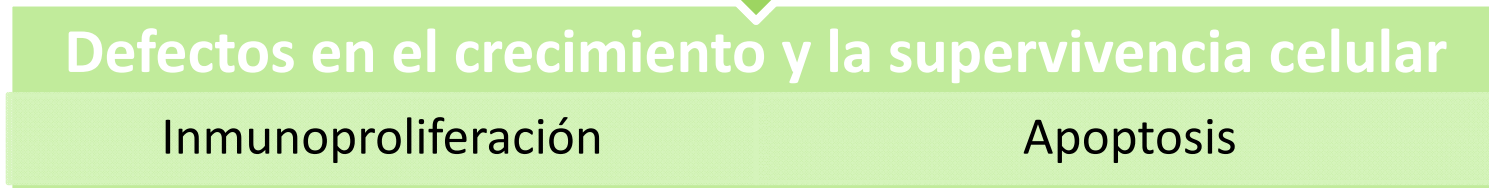
Algunos ejemplos

APECED
gen Aire
Sd DiGeorge
delec 22q11.2



IPEX
Def CD25
Gen FOXP3-
CD25

SÍNDROME DE
OMMEN
Gen RAG1/2



ALPS
Fas/FasL/
Caspasas 10-
NRAS

TLA4/LRBA
3K3D
3KR1
TAT



SÍNDROME
WISKOTT
ALDRICH
Gen WAS

DEFICIENCIA
SELECTIVA
IGA
Multifactorial
(compromiso
HLA, etc.)



DEFICIENCIA
COMPLEMENTO
Mutaciones
factores
complemento



ENFERMEDAD
GRANULOMATO
CRÓNICA
Mutaciones v
NADPH oxida

Manifestaciones Autoinmunes en las IDP clásicas

IDCV

PTI, AHA, Artritis, EII,
LES, tiroiditis, Enf
Celiaca, DM1, Vasculitis

Deficiencia de IgA

LES, AR, Artritis I Juvenil,
Enf Celiaca, Tiroiditis, AHA,
PTI, DM1, Sd Sjogren

Sd HIGM

PTI, AHA, DM1, EII, LES,
hepatitis autoinmune,
hipotiroidismo

Sd Di George

PTI, AHA, hepatitis
autoinmune, vitiligo, EII

Def Complemento

C1q, C1r/s, C2, C4B

LES

APECED

Hipoparatiroidismo autoinmune,
Hepatitis, Cirrosis biliar primaria,
Tiroiditis, AHA, TIDM, Vitiligo,
Alopecia, Anemia perniciosa,

EGC

EII, Lupus Discoide, PTI,
Artritis I. Juvenil, DM1

Sd Wiskott – Aldrich

AHA, NI, EII, poliartritis,
Vasculitis

ALPS

PTI, AHA, Uveitis, Vasculitis

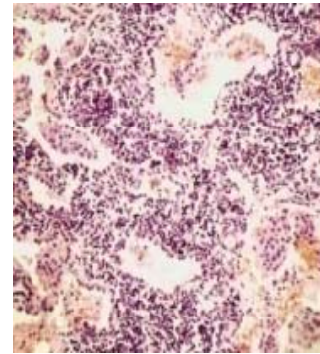
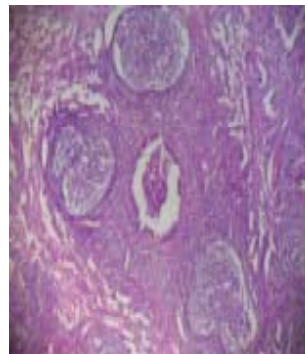
Desordenes con inmunodisregulación

Nueva clase de IDPs cuyos defectos no se encuentran en los mecanismos efectores de la respuesta inmune sino en los mecanismos reguladores

Los pacientes con desordenes disregulatorios se presentan primariamente con AI/inflamacion

CTLA4
LRBA
PI3K
STAT5B
STAT3 GOF
STAT1GOF
CD25
DEFICIENCY
IPEX...

Obliterate Bronquiolitis LIP



- Citopenias Autoinmunes (*Anemia Hemolítica, Trombocitopenia, linfopenia*)
- Artritis Reumatoidea
- Vasculitis
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- AI órgano específica

Múltiples causas monogénicas de autoinmunidad / linfoproliferación de inicio temprano



- **CTLA4, LRBA, PIK3CD, PIK3R1, STAT3 (GOF).**
- **CTLA4 and LRBA** los pacientes pueden presentar citopenias autoinmunes, linfoproliferación, hipogammaglobulinemia e infiltración linfocítica de órganos no linfoides (Ej.: Pulmón).
- Los pacientes con las variantes de **PIK3CD y PIK3R1** que conducen a un aumento de la señalización pueden presentarse con linfoproliferación, infecciones sino pulmonares recurrentes, bronquiectasias, linfoma B (EBV) y autoinmunidad
- Los pacientes con **STAT3 GOF** pueden presentar citopenias, linfoproliferación, autoinmunidad multiorgánica, estatura baja e hipogammaglobulinemia.



REVIEW



Dysregulatory syndromes: the role of signal transducers and activators of transcription

Liliana Bezrodnik^a, María Isabel Gaillard^b, and María Soledad Caldirola^b

AQ2

[Curr Opin Pediatr.](#) 2018 Dec;30(6):821–828. doi: 10.1097/MOP.0000000000000685.

Dysregulatory syndromes: the role of signal transducers and activators of transcription.

Bezrodnik L¹, Gaillard MI², Caldirola MS².

PURPOSE OF REVIEW:

A comparative description of dysregulatory syndromes with mutations in signal transducer and activator of transcription (STAT) genes.

RECENT FINDINGS:

STAT 1, 3 and 5b loss of function (LOF) and gain of function (GOF) mutations are a heterogeneous group of genetic disorders that range from immunodeficiency (ID) to autoimmune disease (AID), depending on the underlying signalling pathway defect. Between them, there are clear overlapping and differences in clinical presentation and laboratory findings.

SUMMARY:

Dysregulatory syndromes due to LOF and GOF mutations in STAT1, 3 and 5b are a particular group of primary immunodeficiencies (PIDs) in which AID may be the predominant finding in addition to infections susceptibility. STAT1 GOF mutations were described as the major cause of chronic mucocutaneous candidiasis, while activating STAT3 mutations result in early-onset multiorgan autoimmunity and ID. Human STAT5b deficiency is a rare disease that also involves ID and severe growth failure. In recent years, the identification of the genes involved in these disorders allowed to differentiate these overlapping syndromes in order to choose the most

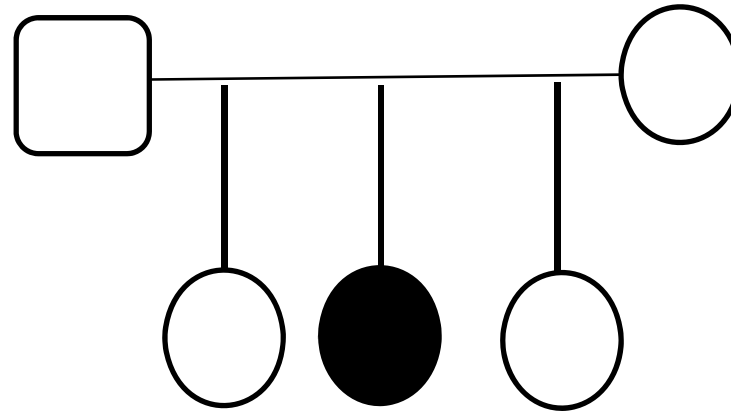
effective therapeutic options.

| | STAT1 GOF | STAT3 GOF | STAT5b Def |
|----------------------------|--|--|---|
| AGE OF ONSET | Childhood/Adulthood | Early-onset | Early-onset |
| AUTOIMMUNITY | | | |
| Cytopenia | Lymphopenia AIHA Thrombocytopenia | Lymphopenia AIHA Thrombocytopenia Neutropenia | Lymphopenia Thrombocytopenia |
| Endocrine | Hypothyroidism DBT1 | Hypothyroidism DBT1 | Hypothyroidism |
| Gastrointestinal tract | Enteropathy IBD | Enteropathy IBD | Celiac Disease |
| Interstitial pneumoniae | No | Yes | Yes |
| Eczema | yes | Yes | Yes |
| Others | Autoimmune hepatitis Asthma Vitiligo SLE | Arthritis Alopecia | Alopecia |
| INFECTIONS | | | |
| Fungal | Candida spp. Dimorphic fungi Dermatophytos Cryptosporidium spp. | Candida spp. | No |
| Mycobacterial | Yes | Yes | No |
| Virus | Herpes Simplex Varicella Zoster JC | Herpes Simplex | Varicella Zoster Herpes Simplex |
| Bacterial | Yes | Yes | Yes |
| LYMPHOPROLIFERATION | No | Lymphadenopathy Hepatosplenomegaly | No |
| SHORT STATURE | No | Yes | Yes |
| PECULIAR FACES | No | Yes | Yes |
| CANCER | Squamous cell carcinoma | LGL Hodking Lymphoma | No |
| OTHER MANIFESTATION | Aneurisms | Bronchiectasias | Bronchiectasias |

Caso Clínico

Niña de 15 años, segunda hija de una pareja no consanguínea

Primer consulta a los 14 años por presentar Síndrome de Evans desde los 12 años



Antecedentes Personales

- ◆ 1 año: Síndrome Mononucleosiforme
- ◆ 5 años: Varicela Severa (Vacunada)
- ◆ 6 años: Desordenes alimentarios.
- ◆ 12 años: Trombocitopenia. GGEVG 1gr/kg dosis.
- ◆ Presenta anemia hemolítica Autoinmune IVIG + Esteroides orales. Sin respuesta al tratamiento recibe Rituximab con buena respuesta
- ◆ 13años: Severa trombocitopenia con sangrado. Recibe nuevamente IVIG + Solumedrol 4 días+ Rituximab.



| | Lab. Previa consulta | Primera evaluación | Valores de Referencias |
|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| Año | 2016 | 2017 | |
| Tratamiento | IVIG Esteroides Rituximab | IVIG Esteroides Sirolimus | |
| IgG (mg/dl) | | 2600 | 650-1600 |
| IgA (mg/dl) | | 40 | 40-350 |
| IgM (mg/dl) | | 45 | 50-300 |
| | | | |
| Plaquetas | 12x10³ | < 10x10³ | |
| | | | |
| Linfocitos/ mm³ | 532 | 448 | |
| CD3 cells/ mm³ (%) | 271 (51) | 399 (89) | 1543-2484(65–85) |
| CD4 cells/mm³ (%) | 160 (30) | 251 (56) | 771-1180 (26.5-41.4) |
| CD8 cells/mm³ (%) | 100 (24) | 99 (22) | 629-1128 (13.8-28.8) |
| NK cells/mm³ (%) | 59 (11) | 40 (9) | 7-23 |
| CD19 cells/mm³ (%) | 181 (34) | 0,5 (0,1) | 7-23 |

Seguimiento luego de 3 meses

Recuento Plaquetas Normal

Persistente linfopenia.

IgG 600 mg/dl, IgM 34 mg/dl, IgA 40 mg/dl.

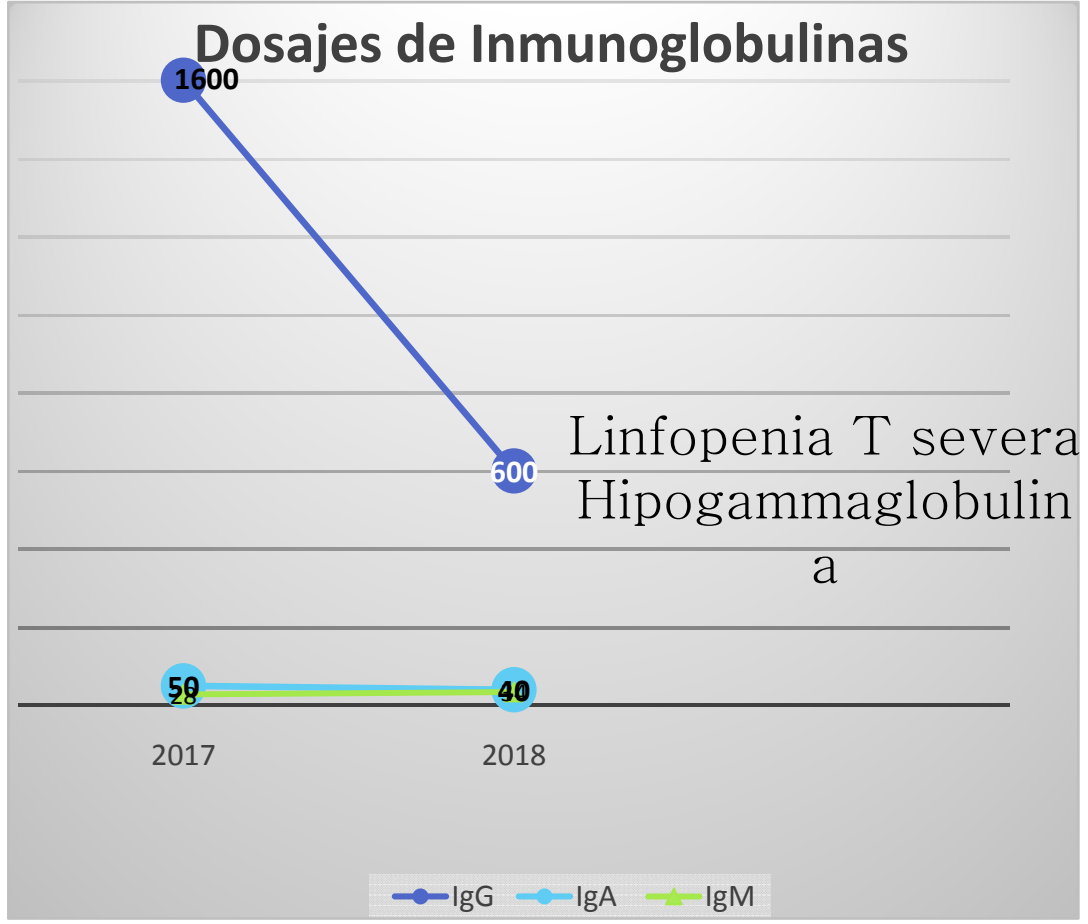
Falta de respuesta anticorpórea frente a polisacáridos y proteica

IVIG 600 mg/kg/dosis de remplazo

Diagnostico IDCV

Se solicita valoración genética

Panel 157 genes IDP
Library: Sure Select Clinical Research
Sequencing: Illumina HiSeq2500 ou HiSeq4000



CTLA4 (*cytotoxic-T-lymphocyte-antigen-4*) es un regulador inmune negativo. Se han descrito mutaciones heterocigotas germinales que se relacionan con una deficiencia inmune y desorden Disregulatorio severo por asociación de una disfunción de las células Treg. Se presenta en la mayoría de los pacientes como una IDCV.



Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (S182P) mutations

© 2017 British Society for Immunology, *Clinical and Experimental Immunology*, **190**: 1–7

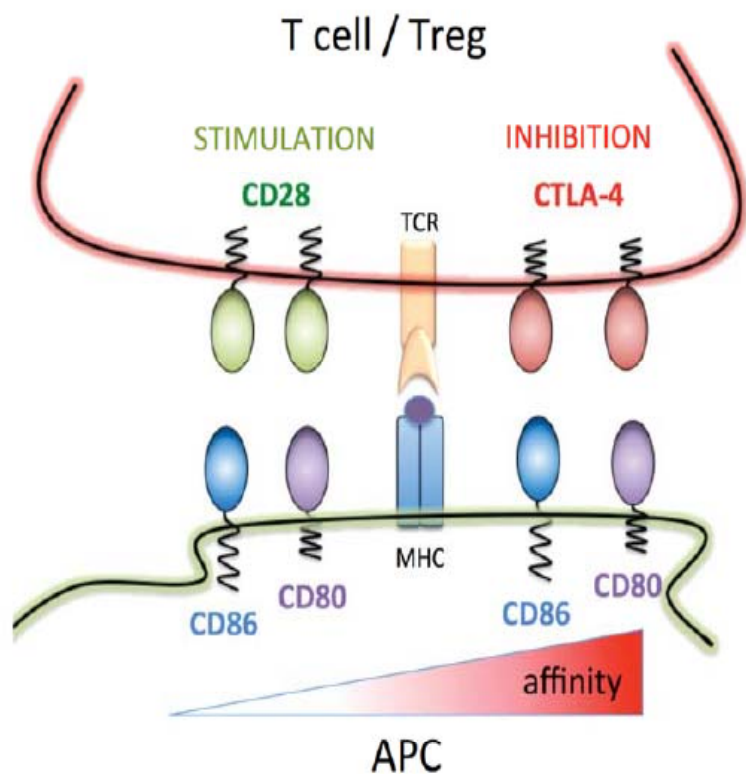


Table 1. Main clinical features associated with confirmed cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) mutations

Lung

- Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (infiltrative lung disease)
- Fibrosis
- Bronchiectasis

Cytopenias

- Autoimmune haemolytic anaemia
- Autoimmune thrombocytopenia
- Autoimmune neutropenia

Gut

- Diarrhoea/enteropathy
- Gastric cancer

Autoimmunity

- Type 1 diabetes
- Autoimmune thyroiditis
- Arthritis
- Psoriasis
- Uveitis
- Vitiligo
- Myasthenia gravis

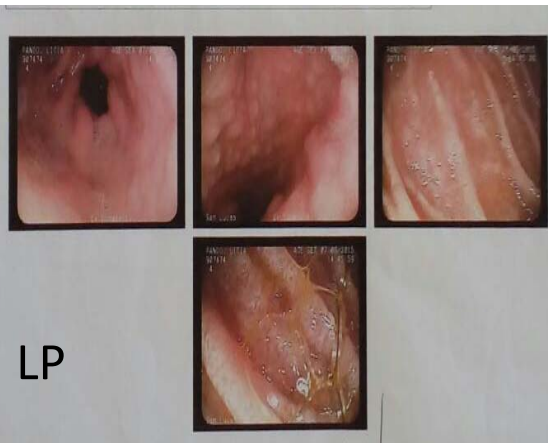
Others

- Lymphadenopathy
- Splenomegaly
- Lymphocytic infiltration of non-lymphoid organs (lung, bone marrow, gut, brain)
- Malignancy

Antecedentes familiares

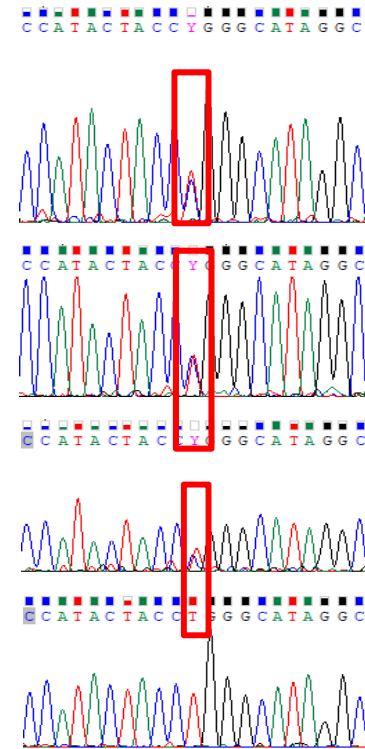
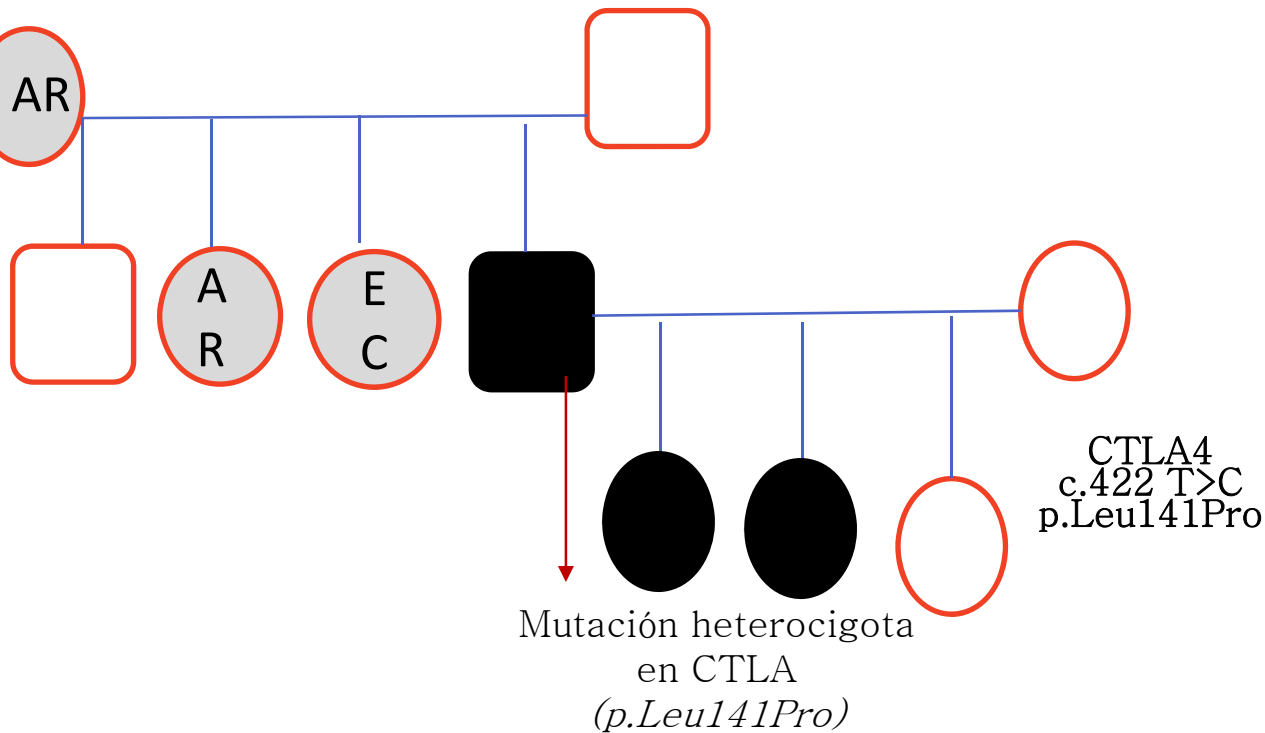
Hermana mayor 17 años
neumonía con derrame 10
años y diarrea crónica desde
los 11 años .

Padre diarrea crónica.
Tiroidectomía por Bocio
severo.



Hiperplasia folicular linfoide

| LUCIA | 2017 | Reference values |
|------------------------------------|-----------------|----------------------|
| IgG (mg/dl) | 587 | 650-1600 |
| IgA (mg/dl) | 162 | 40-350 |
| IgM (mg/dl) | 56 | 50-300 |
| IgE (UI/dl) | < 1,5 | 0.0-158 |
| Tetanus toxoid (UI/ml) | 0.02 | 0.1 |
| Pneumococcal (mg/L) | 20 | 147 |
| Varicella/Parotiditis/Rubeola | Positive | |
| | | |
| C3 /C4 (mg/dl) | 131/37 | |
| | | |
| Lymphocyte count / mm ³ | 990 | |
| CD3 cells/ mm ³ (%) | 562 (57) | 1543-2484(65-85) |
| CD4 cells/mm ³ (%) | 352(36) | 771-1180 (26.5-41.4) |
| CD8 cells/mm ³ (%) | 181 (18) | 629-1128 (13.8-28.8) |
| | | |
| Naïve CD4 (%) | 22,9 | 59.1(49.5-71) |
| Memory CD4 (%) | 77,1 | 34.3(24.0-43.4) |
| Activated CD4DR (%) | 9,3 | 1.0-5.0 |
| | | |
| NK cells/mm ³ (%) | 89 (9) | 7-23 |
| Células CD3 dobles negativas | 5% | 2 |
| TCRαβCD3(%) | 99,2 | 89-90 |
| TCRγδCD3 (%) | 0,5 | 5.4 |
| | | |
| CD19 cells/mm ³ (%)) | 306(31) | 7-23 |
| Naïve B cell (%) | 83 | |
| IgM memory (%) | 6,5 | 10.0-16,8 |
| Switched Memory (%) | 5,1 | 14.0-20,6 |
| Plasma cells (%) | 0.4 | |
| Transitional B cell (%) | 5,3 | 2,3-3,9 |



| Ensayo+ | Helena | Lucia | José María |
|---|---------|---------|------------|
| CD4 ⁺ FOXP3 ⁺ CD25 ⁺ T reg cells (VN:3,6%) | 0.02% | 0.8% | 2,1% |
| CFS Rta. Proliferativa | Ausente | Baja | Baja |
| CTLA-4 sobreexpresión | Ausente | Ausente | Ausente |
| Células CD3 ⁺ αβ ⁻ | 4% | 5% | 3% |

Damage prediction by MSC 99% Confidence Interval

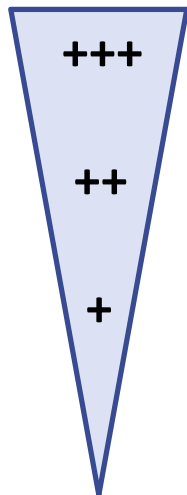
| Chromosome | Position | ID | Reference_Allele | Alternative_Allele | Gene | CADD_Score | MSC-CADD_Score | MSC-CADD_Impact_Pred | PolyPhen2_Score | PolyPhen2_Pred | MSC-PolyPhen2_Score |
|------------|-----------|----|------------------|--------------------|-------|------------|----------------|----------------------|-----------------|----------------|---------------------|
| 2 | 204735621 | | T | C | CTLA4 | 1.198 | 0.001 | high | 0.104 | benign | 0.850 |

Completando la evaluación familiar.

Dra. Uzel Gulbu, NIH

Al organo especifica en IDP

- Pueden aparecer como primera manifestacion de IDP o durante la evolucion de la misma
 - Inicio insidioso o rapida progresion
 - Algunas son mas prevalentes que otras ...



Tracto gastrointestinal, sistema hematologico, pulmones

Piel, sistema endocrino, sistema vascular, articulaciones

Riñones y SNC

- Cual IDP sospechar segun AI organo especifica ?
- Como orientar el diagnostico de la AI ?
- Como tratarla ?



CITOPENIAS AUTOINMUNES

Manifestacion Al mas frecuente



IDCV , CTLA4, ALPS, DSIGa, Sd Di George, WAS, SHIGM, etc

Cuales

- +++ PTI
- ++ AHA
- + NI

Diagnostico

- Examen hematologico
- Coombs
- Anticuerpos antiplaquetas
- Anticuerpos antineutrofilos
- Biopsia Medula Osea

Tratamiento

- Corticoides vo (meprednisona 1-2mg/kg/dia) vs pulsos (metilprednisolona 30mg/kg/dia a 100mg/dia)
- GGEV inmunomoduladora 1-2 g/kg
- Rituximab
- Ecalizumab
- Esplenectomia ? ?

ENFERMEDAD PULMONAR AI/INFLAMATORIA

- Mas frecuente en CVID, CTLA4, PI3Kd

Cual

- GLILD (enfermedad pulmonar granulomatosa y linfocitica)

Diagnostico

- Imagenes: Rx Torax, TAC AR
- Test funcion pulmonar: DLCO
- Videotoracosopia
- Biopsia

Tratamiento

- Inmunosupresion : Corticoides
- Biopsia: infiltrado LB y LT (Bronquiolitis obliterante) --- deplecion LB (rituximab)+ inhibidor LT (azatioprina, MMF, etc)
- infiltrado LT----- ciclosporina y rapamicina
- GGEV altas dosis

Enfermedad Inflamatoria Intestinal o AI

-IDCV, EGC, IPEX, IPEX like, XIAP, def IL10 e IL10R, sd Ommen, def NEMO, WAS, XLA, etc

Sintomas

- Diarrea y perdida peso/falla crecimiento, ... dolor abdominal, distension abdominal, gingivitis, lengua geografica, aftas, etc
- orientador : - colitis inflamatoria (RGC, NEMO, XIAP, IL10) asociada a mucosa friable y diarrea con sangre
- - enteropatía AI o colitis linfocítica (IPEX, IDCV, etc) asociada a atrofia vellositaria y diarrea profusa, no sanguinolenta

Diagnostico

- Laboratorio:
Hemograma, ERS, PCR, calprotectina, albumina, TGO.TGP, BT, D e I. Cultivos y PCR mat fecal
- Imagenes: Rx , ecografia, TAC
- Endoscopia
- Biopsia

Tratamiento

- Corticoides
- Ciclosporina
- Tacrolimus

Autoinmunidad Sistema Endocrino

Hipotiroidismo

- IDCV, IPEX, LRBA, Ataxia-telangiectasia, etc
- Lab: anti Tg, anti TSH, anti TPO, TSH elevada , T4 y T3 disminuidas

Diabetes Mellitus tipo 1

- IPEX, APECED, IDCV, EGC,
- Lab : auto Ac anti GAD, IAA, IA2, ICA 512, glucemia >126,

Hipoparatiroidismo

- APECED, Sd Di George
- Lab hipocalcemia, hiper calciuria, hiperfosfatemia,
- screening gen Aire

Conceptos para recordar en la practica pediatrica



- Las IDP son enfermedades monogenicas que frecuentemente presentan AI
- La presencia de mas de una manifestacion AI es una caracteristica frecuente en las IDP
- La AI puede ser la primera manifestacion de las IDP
- Las citopenias representan la AI mas frecuentemente asociada a IDP
- IDP deberia ser PENSADA en presencia de AI y EXCLUIDA si es de inicio temprano o multiples manifestaciones

Muchas gracias !

27 - 28
JUNIO 2019

**IX JORNADA
DE CENTRO JEFFREY
MODELL ARGENTINA**

jornadasinmunodeficiencias@gmail.com
ACTIVIDAD GRATUITA CON CUPO LIMITADO

**INMUNODEFICIENCIAS
DE AYER Y DE HOY:
NUEVOS DESAFÍOS
Y SUS OPCIONES
TERAPÉUTICAS**

Esto fue realizado gracias
a un grant educacional de

Bioterapias para la vida™

A su vez contamos con el apoyo de

Asociación Médica Argentina
Av. Santa Fe 117 - C.A.B.A.

DIRECTORA
Dra. Liliana Bezrodnik

CO DIRECTORA
Dra. María Isabel Gaillard

SECRETARIAS
Dra. Ilciana Moreira
Dra. María Soledad Cald'rola

inmunoludovica@gmail.com

loreregairaz@yahoo.com