



SAP



Semana de
Congresos y
Jornadas Nacionales

Actualización de diversas IDP, a través de casos clínicos Deficiencias y Autoinflamación

**1° Congreso Argentino de Alergia e Inmunología en Pediatría
"En el marco de la Semana de Congresos y Jornadas Nacionales 2019"**

22 al 24 de Mayo de 2019

Panamericano Buenos Aires Hotel & Resort y EXE Hotel Colón



Centro de Inmunología Clínico
Dra Bezrodnik, Liliana



Centro Jeffrey Modell
Argentina

Seminario, Analía Gisela
Médica Inmunología
CIC - HNRG

CASO CLÍNICO

- Niño 7 años, 2° hijo, padres no consanguíneos.
- 1° consulta inmunológica 2 años 7 meses
- BOR y OMA bilateral.
- 1 año: Bacteriemia
- 2 años: Sepsis por klebsiella. LAB: 4900 G. B. (50/45), PCR:204 mg/dl , ERS: 26 mm/h.
- Episodios recurrentes de fiebre, cada 3- 4 semanas

Estudios Inmunológicos

2 años 7 meses

HMG	10.800x mm ³
formula	36/1/54/9
Hb - Hto	12 gr/dl - 36%
Plaquetas	306.000 x mm ³

Inmunoglobulinas	mg/dl
IgG	339
IgA	14
IgM	82

Poblaciones linfocitarias	% - absoluto
CD3	70-4060
CD4	41 - 2378
CD8	22 - 1276
CD20	26 - 1508
CD56	3 - 174

C3- C4-CH50: Normal

Respuesta funcional Ac proteicos: Normal.



EVOLUCIÓN



- Profilaxis, respuesta incompleta.
- Otitis recurrentes y sinusitis.
- Persiste episodios recurrentes de fiebre, episodios tipo bacteremia.
- Rash y artralgias.
- Biopsia piel: **Vasculitis neutrofilica.**
Infiltrado inflamatorio mononuclear y PMN



Síndromes Autoinflamatorios



Síndromes Autoinflamatorios

- Los síndromes autoinflamatorios monogénicos son causados por mutaciones en genes codificantes de proteínas que tienen un papel fundamental en la regulación de la respuesta inflamatoria.
- La mayoría de estos síndromes generalmente comienzan durante la infancia.
- Se caracterizan clínicamente por episodios recurrentes de inflamación sistémica. Fiebre con diferentes manifestaciones clínicas, como erupción cutánea, serositis o artritis asociada con la elevación de reactantes de fase aguda.
- Durante los intervalos sin síntomas, los pacientes logran el bienestar clínico y normalizan los parámetros inflamatorios.
- La amiloidosis es una complicación grave a largo plazo.



EVOLUCIÓN



- Profilaxis, respuesta incompleta.
 - Otitis recurrentes y sinusitis.
 - Persiste episodios recurrentes de fiebre, episodios tipo bacteremia.
 - Rash y artralgias.
-
- Biopsia piel: **Vasculitis neutrofilica.**
Infiltrado inflamatorio mononuclear y PMN

Estudios Inmunológicos

Immunoglobulinas	mg/dl
IgG	479
IgA	40
IgM	65

compartimento	
B naive	87%
B memoria	13 %
Pre Sw. B	9 %
Post Sw. B	4 %
B transicional	12 %
Células plasmática	0,2 %

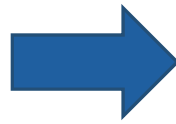
Expresión
CD40Ligando Normal

Respuesta funcional Ac polisacáridos: ALTERADA



Evolución

Infecciones Recurrentes
Hipogammaglobulinemia
Síndrome Autoinflamatorio



**INMUNODEFICIENCIA
COMÚN
VARIABLE**

Gamaglobulina Humana
800 mg/kg/mes



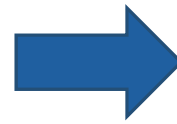
IDCV

- ✓ Es una inmunodeficiencia primaria caracterizados por inmunoglobulinas séricas bajas, con respuesta específica de anticuerpos alterada, infecciones bacterianas recurrentes y desarrollo de malignidad, pero también se presenta con una magnitud de características autoinmunes.
- ✓ Es la IDP clínicamente más prevalente, con una incidencia esperada de aproximadamente 1 en 5000–50,000 .
- ✓ La mayoría de los casos ocurren esporádicamente, hasta el 20% parece ser hereditario
- ✓ Aunque el mecanismo subyacente de la inmunodeficiencia humoral es desconocido en la mayoría de los pacientes afectados. Se ha demostrado asociación con mutaciones en genes:
 - **ICOS**, inducible coestimulador de células T.
 - **TACI**, receptor del factor de necrosis tumoral miembro de la superfamilia 13B,
 - **BAFFR**, Receptor del factor de necrosis tumoral miembro de la superfamilia de receptores 13C ,
 - **CD19 y CD81**.



Evolución

Infecciones Recurrentes
Hipogammaglobulinemia
Síndrome Autoinflamatorio



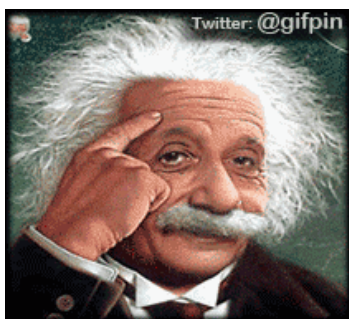
**INMUNODEFICIENCIA
COMÚN
VARIABLE**

Gamaglobulina Humana
800 mg/kg/dose

- ✓ Episodios recurrentes de fiebre
- ✓ Dolor abdominal
- ✓ Otitis
- ✓ Niveles IgG disminuidos



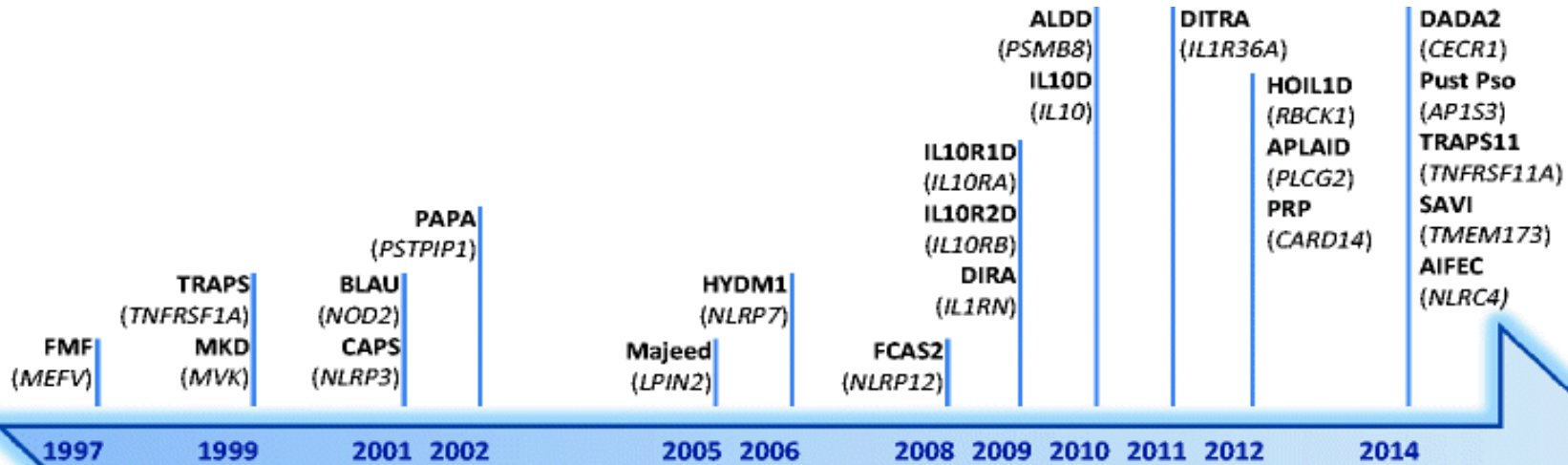
Inmunodeficiencia Común Variable con Autoinflamación



- ✓ Tratamiento ???
- ✓ Diagnóstico: IDCV con Sme. Autoinflamatorio

- Colchicina 1 mg/día
- MEFV gen: No Mutación (Danielian Silvia, Hospital Garrahan)





- PRAASS (PMSMA₃, PSMB_{4/9})
- PA SH (NCSTN)
- COPA Synd (COPA)
- Sjia (LAAC₁)
- ORAS (OTULIN)
- HA 20 (NFAIP₃)
- PFIT (WDR₁)

1997 1999 2001 2002 2005 2006 2008 2009 2010 2011 2012 2014

HOMOZYGOSITY MAPPING

POSITIONAL CLONING

CANDIDATE GENE

WES



Evolución

- Subfebril, cefalea con perdida de conciencia
- Rescate Coxsackie B tipo 3 en materia fecal, Negativo en LCR.
- Gamaglobulina humana 1gr/kg/semana.
- Coxsackie B tipo3 en MF: Negativo. No recaídas

Actividad enzimática
ADA: Normal



Duke University Medical Center
Department of Rheumatology and Immunology

THE FOLLOWING PAGES ARE A TRANSMISSION FROM:
MICHAEL S. HERSHFIELD, M.D.
BOX 3049 / ROOM 418 SANDS BUILDING
DUKE UNIVERSITY MEDICAL CENTER
DURHAM, NORTH CAROLINA 27710

DATE:	January 19, 2017
TO:	Dr. Gisela Seminario
FAX #:	giselaseminario@yahoo.com
# PAGES (incl. cover):	[REDACTED]
SUBJECT:	[REDACTED]

IF ALL PAGES ARE NOT RECEIVED, PLEASE CONTACT:
PHONE: 919-684-4184 FAX: 919-684-4168
e-mail: michael.hershfield@dm.duke.edu

Name	Date of sample	Plasma spot ADA2 activity mU/g protein
[REDACTED]	[REDACTED]	163.3

Previous Dried Plasma spots tested for ADA2 deficiency

Source of Samples	ADA2 activity mU/g plasma protein
ADA2 Deficient (N=34)	4.4 ± 4.1 (0.04 – 17.2)
ADA2 carriers (N=20)	55.9 ± 25.3 (27.2 – 108.7)
at risk not deficient (n=65)	269.7 ± 201.0 (34 – 875)
Controls (N=25)	130.4 ± 50.7 (58 – 271)

Interpretation
The patient is not deficient in plasma ADA2 activity. Please contact me if there are any questions about this result.

Sincerely,

Michael S. Hershfield, MD
Professor of Medicine and Biochemistry



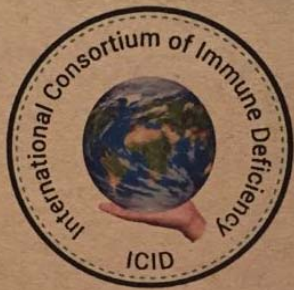
Evolución

- ✓ Episodios fiebre, dolor abdominal y artralgias
- ✓ Buena respuesta en episodios febriles a corticoterapia
- ✓ Dosis colchicina: 2mg/día

Tratamiento

- ✓ Gammaglobulina humana 1gr/ Kg/ cada 21 días.
- ✓ Colchicina 2 mg /día.
- ✓ Meprednisona 4 mg/day.





INTERNATIONAL
CONSORTIUM OF
IMMUNE DEFICIENCY



ATTENDEES

Abd Elaziz, Dalia
Adeli, Medhi
Aghamohammadi, Asghar
Al-Angari, Abdullah
Al-Tamemi, Salem
Al-Zahrani, Daifulah
Al-Zahrani, Mofarah
Bezrodnik, Liliana
Bainter, Wayne
Baris, Safa
Boutros, Jeannette
Cagdas, Deniz
Camcioglu, Yildiz
Chavoshzadeh, Zahra
Chou, Janet
El-Marsafy, Aisha
El-Hawary, Rabab
El-Owaidy, Rasha
Felton, Andy
Geha, Raif
Genel, Ferah
Hollander, Georg
Ikinciogullari, Aydan
Irani, Carla
Janssen, Erin
Kanariou, Maria
Karakoc-Aydiner, Elif
Kilic, Sara Sebnem
Kiykim, Ayca Aslan
Lofty, Sohilla
Lougaris, Vassi
Manis, John
Manzhyova, Ljazat
Meshaal, Safa
Michos, Thanos
Mikhael, Raymond
Ozen, Ahmet
Platt, Craig
Plebani, Alessandro
Qamar, Farah
Radwan, Nesrine
Reda, Shereen
Shendi, Hiba Mohammed
Sobh, Ali
Stafstrom, Kelsey
Tantou, Sophia
Tavakol, Marzieh
Voulgaropoulou, Frosso
Wakim, Rima
Yee, Christina

ESTUDIOS MOLECULARES

Research Laboratory for Primary Immunodeficiency Diseases Boston Children's Hospital, Harvard Medical School One Blackfan Circle, Boston, MA.

March 10, 18

laboratory.
Research Collaborator: Bezrodnik Liliana
Country: Argentina

Raif S. Geha,

M.D. Janet Chou,
M.D. Michel J. Massaad, Ph.D.
Wayne Bainter, B.S.
Mohammed Alosaimi, M.D

Research results

Gene: NLRP12

Zygoty: Heterozygous

**Genomic coordinates (GRCh37/hg19): Chr
19:54299146:**

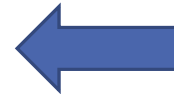
c.3068T>C

**Amino acid change: p.Leu1023Pro
(missense_variant)**

Polyphen: Probably damaging

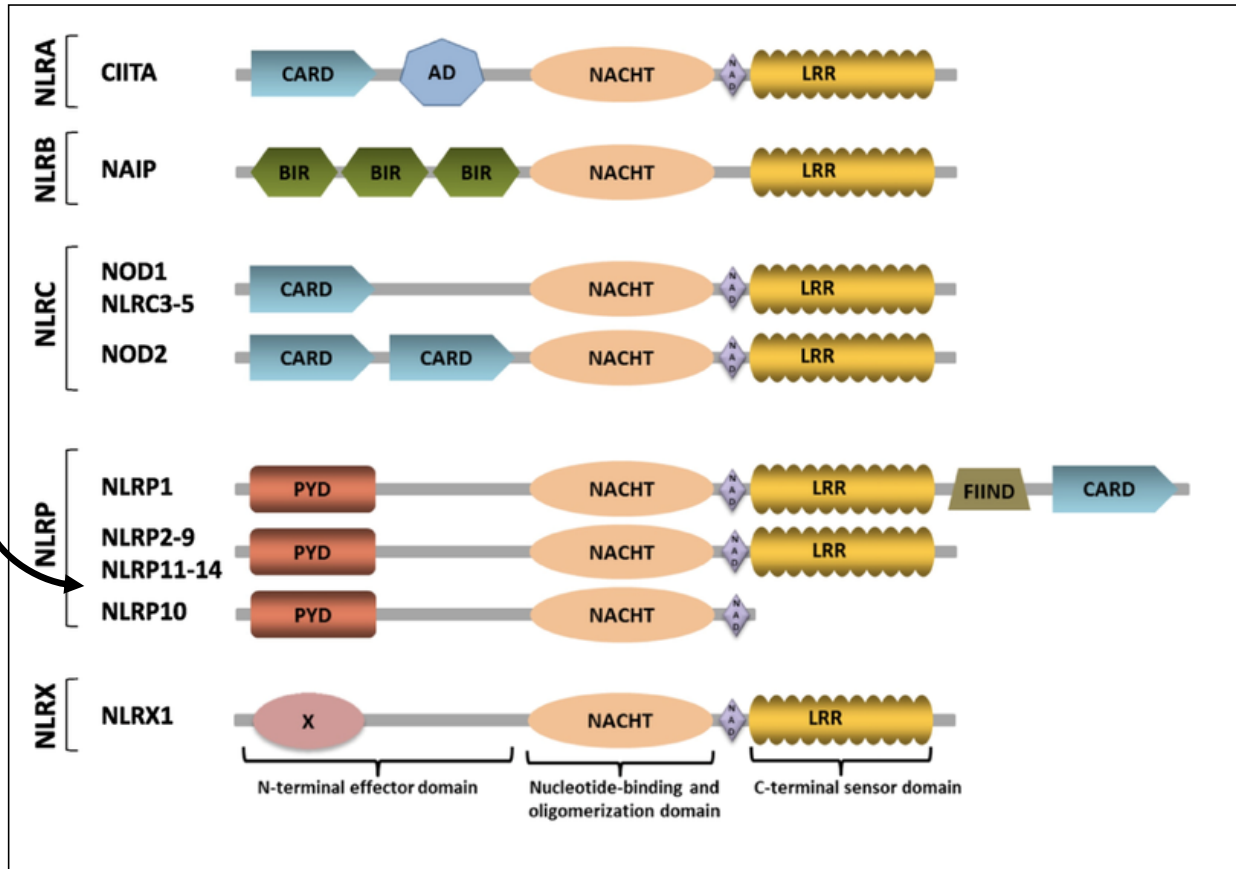
SIFT: Damaging

CADD: 21

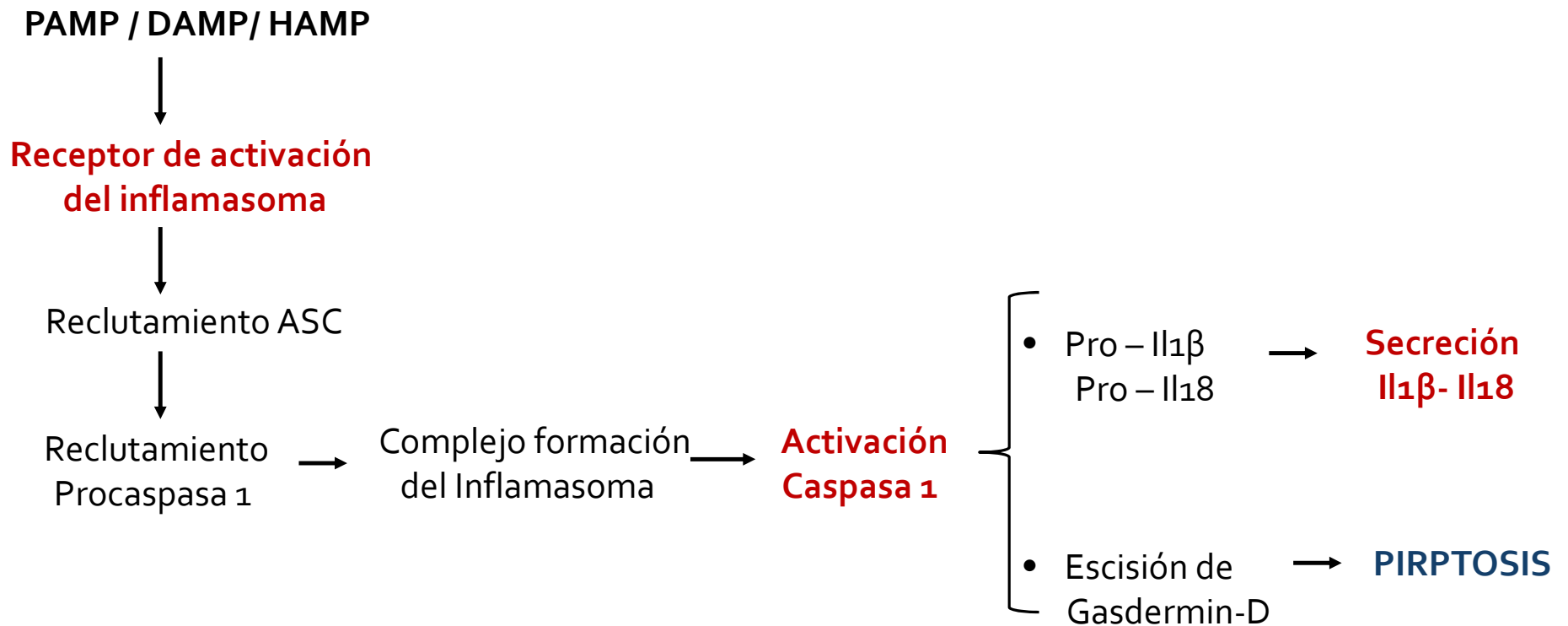


jm Centro Jeffrey Modell
Argentina

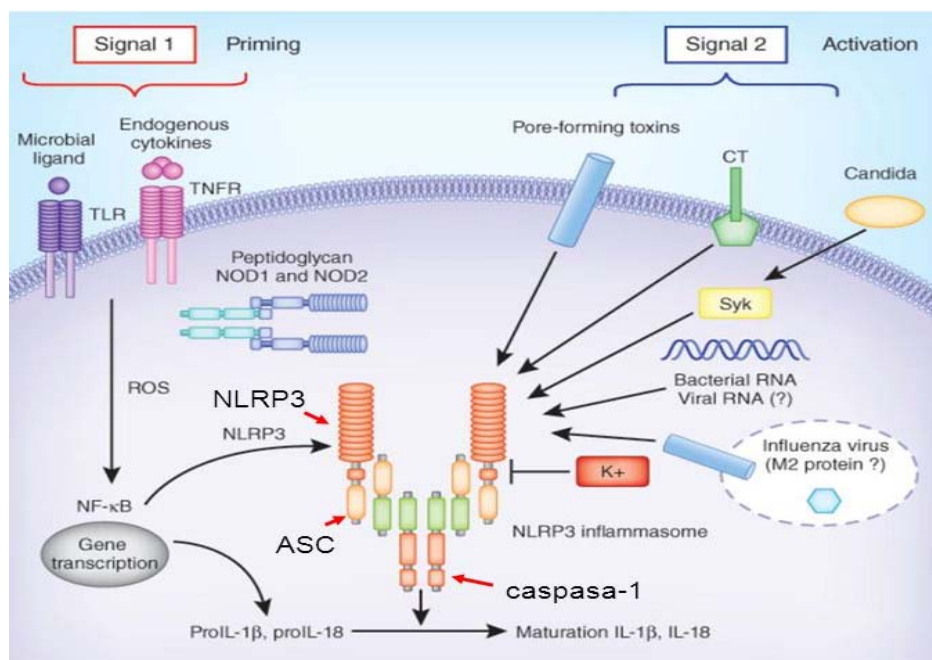
NOD Like Receptor Humanos



Pasos básicos en la formación y acción de inflamasoma.



Síndrome de Fiebre Periódica, asociado a crioporinas

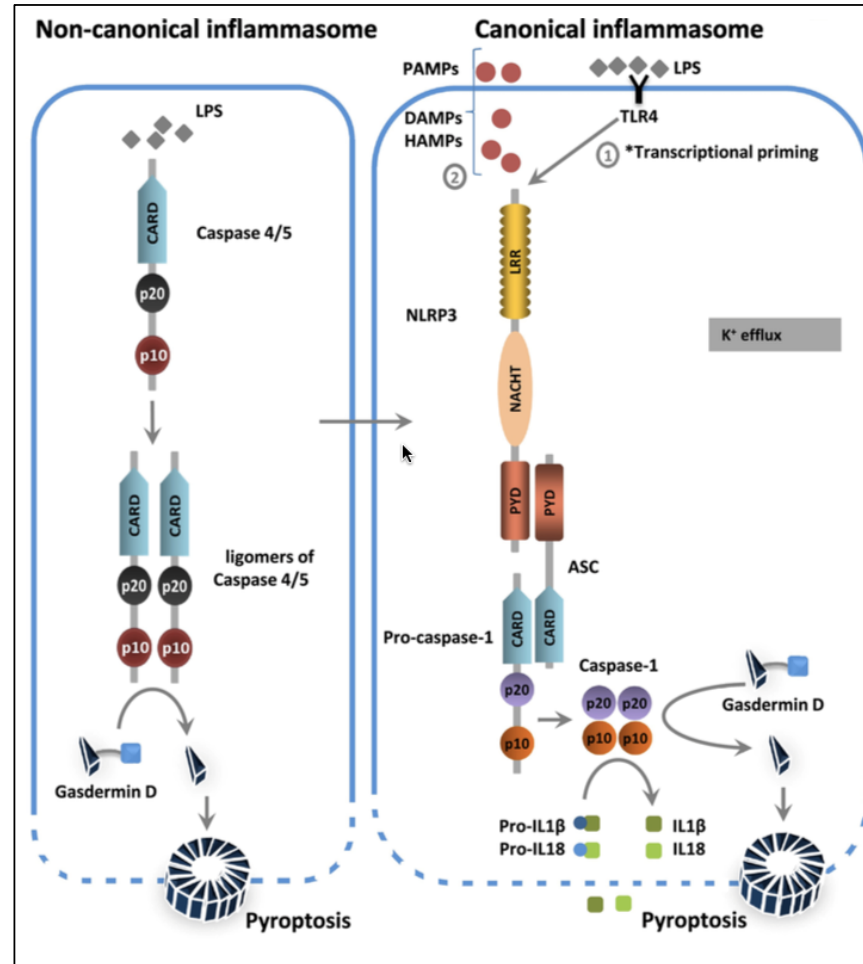


Síndrome autoinflamatorio familiar por frío
Síndrome de Muckle – Wells
CINCA/NOMID

Franchi et al 2012 Nat Immunol 13:325



NLRP 12



NALP12 regula vías autoinflamatorias e inmunológicas

NALP12 efecto deletereo en señalización NFKB

Mutations in *NALP12* cause hereditary periodic fever syndromes

I. Jéru^{*†}, P. Duquesnoy^{*†}, T. Fernandes-Alnemri[‡], E. Cochet[†], J. W. Yu[‡], M. Lackmy-Port-Lis[§], E. Grimpel[¶], J. Landman-Parker[¶], V. Hentgen^{**}, S. Marlin[†], K. McElreavey^{††}, T. Sarkisian^{††}, G. Gateau^{§§}, E. S. Alnemri[‡], and S. Amselem^{*†§¶}

^{*}Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U.654, Université Paris 6 Pierre et Marie Curie, 75012 Paris, France; [†]Service de Génétique et d'Embryologie Médicales, Hôpital Armand-Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75012 Paris, France; [‡]Department of Biochemistry and Molecular Biology, Center for Apoptosis Research, Kimmel Cancer Institute, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107; [§]Service de Pédiatrie B, Centre Hospitalier Universitaire Pointe-à-Pitre, Abymes, 97110, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France; [¶]Service d'Urgences Pédiatriques Médicales et Chirurgicales, Hôpital Armand-Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris 6 Pierre et Marie Curie, 75012 Paris, France; ^{||}Service d'Hématologie, Immunologie, Oncologie Pédiatrique, Hôpital Armand-Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris 6 Pierre et Marie Curie, 75012 Paris, France; ^{**}Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier de Versailles, 78150 Le Chesnay, France; ^{††}Reproduction, Fertility and Populations, Department of Developmental Biology, Institut Pasteur, 75015 Paris, France; ^{†††}Center of Medical Genetics, National Academy of Sciences, 375010 Yerevan, Armenia; and ^{§§}Service de Médecine Interne, Hôpital Tenon, Université Paris 6 Pierre et Marie Curie, 75020 Paris, France

Edited by Louis M. Kunkel, Harvard Medical School, Boston, MA, and approved December 20, 2007 (received for review September 11, 2007)

Comienza primeros años de vida
> 1 ataque /mes, con fiebre.



jm
Jeffrey Modell
Centro Jeffrey Modell
Argentina

Familia 1

2 hermanos mellizos 10 años, México
Fiebre Periódica, desde los 1º días de vida.
> 1 episodio/mes. Duración 2- 10 días
Asocian: artralgias y mialgias
Desencadenados x frío
PCR siempre normal
Sordera neurosensorial bilateral
TTO: Colchicina Disminuye la fiebre por
frecuencia
Papá: ant fiebre infancia, no comprometido

NO MUTACIÓN

NLRP3

MEFV

TNFRSF1A

MVK



Familia 2

2 hermanos mellizos 10 años, México
Fiebre Periódica, desde los 1º días de vida.
> 1 episodio/mes. Duración 2- 10 días
Asocian: dolor abdominal, artralgias
Desencadenados x frío, aftas orales
PCR elevadas, durante el ataque y luego normalizan
TTO: Colchicina, no respuesta.
6 años muda al sur Francia, episodios cada 2-3
meses.
Papá: fiebre 5-12 años, 1 día duración. Dolor
abdominal



IDCV por mutación NLRP 12

Clinical Immunology (2014) 154, 105–111
available at www.sciencedirect.com
Clinical Immunology
www.elsevier.com/locate/yclim



BRIEF COMMUNICATION

Novel *NLRP12* mutations associated with intestinal amyloidosis in a patient diagnosed with common variable immunodeficiency

Stephan Borte^{a,b,c,*}, Mehmet Halil Celiksoy^d, Volker Menzel^b, Ozan Ozkaya^e, Fatma Zeynep Ozen^f, Lennart Hammarström^b, Alisan Yildiran^d

^a Division of Clinical Immunology and Transfusion Medicine, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital Huddinge, Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiencies, Stockholm, Sweden
^b Translational Centre for Regenerative Medicine (TRM), University of Leipzig, Leipzig, Germany
^c ImmunoDeficiencyCenter Leipzig (IDCL), Hospital St. Georg gGmbH Leipzig, Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiencies Leipzig, Leipzig, Germany
^d Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Department of Pediatric Allergy and Immunology, Samsun, Turkey
^e Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Department of Pediatric Nephrology, Samsun, Turkey
^f Ondokuz Mayıs University, Medical Faculty, Department of Pathology, Samsun, Turkey

Abstract Heterozygous mutations in the *NLRP12* gene have been found in patients with systemic auto-inflammatory diseases. However, the *NLRP12*-associated periodic fever syndromes show a wide clinical spectrum, including patients without classical diagnostic symptoms. Here, we report on a 20-year-old female patient diagnosed with common variable immunodeficiency (CVID), who developed intestinal amyloidosis and carried novel compound heterozygous mutations in *NLRP12*, identified by whole exome and transcriptome sequencing. CVID is a primary immunodeficiency characterized by low serum immunoglobulins, recurrent bacterial infections and development of malignancy, but it also presents with a magnitude of autoimmune features. Because of the unspecific heterogeneous clinical features of the disease, a delay in diagnosis is common. Secondary, inflammatory (AA type) amyloidosis has infrequently been observed in CVID patients. Based on our case observation and a critical review of the literature, we suggest that *NLRP12* mutations might account for a small fraction of CVID patients with severe auto-inflammatory complications.
© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.



jm
Centro Jeffrey Modell
Argentina

CONCLUSIONES

- NLRP12 AD, es una enfermedad autosómica dominante.
- Las mutaciones en la NLRP12 pueden dar lugar a diferentes fenotipos clínicos que van desde los síndromes hereditarios de fiebre periódica y el síndrome autoinflamatorio por frío, hasta paciente con deficiencia humoral o portadores asintomáticos.
- El diagnóstico precoz y la terapia efectiva son fundamentales para prevenir el daño irreversible a los órganos.
- Según lo informado en la literatura, se observó una asociación entre el diagnóstico genético de la enfermedad autoinflamatoria NLRP12 y el aumento de la susceptibilidad a las infecciones en nuestro paciente.
- La inmunodeficiencia variable común (CVID) puede deberse a mutaciones del gen NLRP12.





SAP



Semana de
Congresos y
Jornadas Nacionales

MUCHAS GRACIAS !



jm Jeffrey Modell
Foundation
Centro Jeffrey Modell
Argentina



C.I.C.
Centro de Inmunología Clínica
Dra. Liliana Bezrodnik



SAP



Semana de
Congresos y
Jornadas Nacionales



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 educativo de
CSL Behring
Estrategias 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. Ileana Moreira
Dra. María Soledad Cald'rola