



IPOPI Regional Latin American PID Patients Meeting
Cancun International Convention Centre (Room Xcaret 3), Mexico
10 - 11 October 2019

“The ABC of PIDs and autoimmunity”

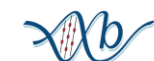
Liliana Bezrodnik

Director CIC

Director JMF Argentina

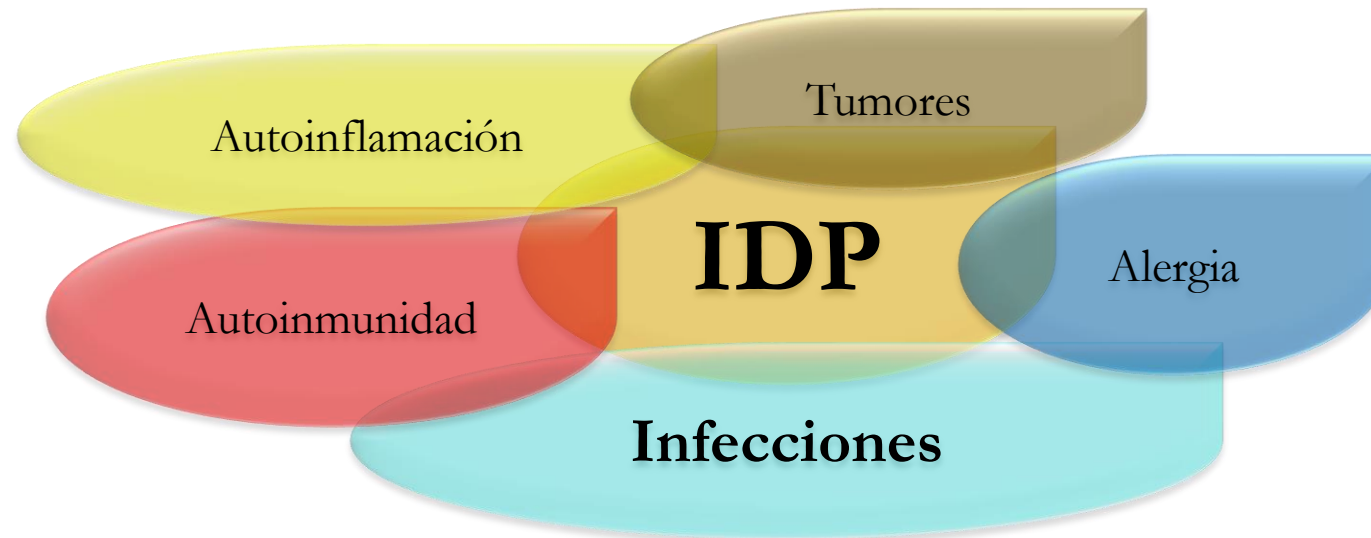
Vice presidente LASID

Consultor HNRG



Las Inmunodeficiencias Primarias representan un grupo heterogéneo de enfermedades de las cuales algunas de ella resulta de desordenes genéticos que alteran la respuesta inmune y otras se producen luego de cambios epigenéticos en individuos con predisposición genética y/ o individuos sanos expuestos a estímulos antigénicos a lo largo de su vida.

- ❖ **Prevalencia de las IDP 4 to 10 per 10⁵ RNV.**
- ❖ **Se han registrado más de 350 genes relacionados con IDP**



Las IDP se relacionan con un elevado índice de Autoinmunidad /Auto inflamación

- Al menos 10 pacientes no saben que tienen una IDP en la población general
 - Citopenia, artritis o enfermedades inflamatorias intestinales
 - **AI/I** incluyen granuloma, cáncer o linfomas

J Clin Immunol (2018) 38:96–128

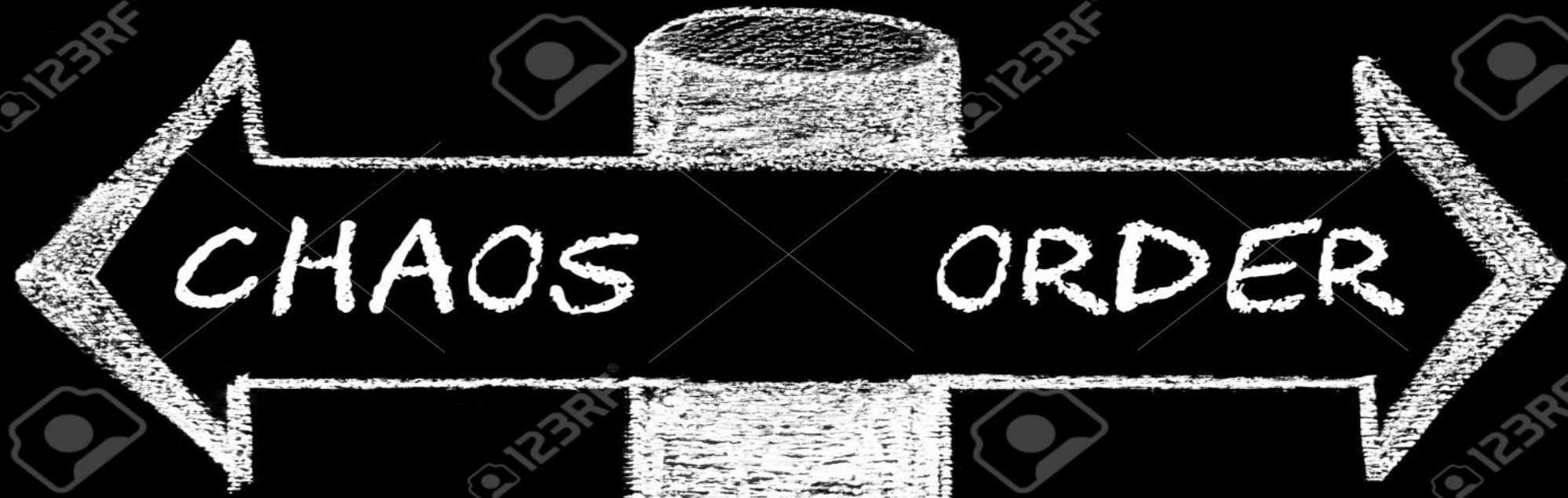
<https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>

International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity

Capucine Picard, H. Bobby Gaspar, Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Jean-Laurent Casanova, Talal Chatila, Yanick J. Crow, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Jose Luis Franco, Steven M. Holland, Christoph Klein, Tomohiro Morio, Hans D. Ochs, Eric Oksenhendler, Jennifer Puck, Mimi L. K. Tang, Stuart G. Tangye, Troy R. Torgerson, Kathleen E. Sullivan

Denominación actual de las IDP **Errores innatos de la inmunidad**

Esta nominación se realizó porque abarca no solo a manifestaciones infecciosas sino también incluye procesos autoinflamatorios, autoinmunes y alérgicos



Autoinmunidad

Tolerancia Inmune

- Autoinmunidad(AI)/inflamación(I) ($>50\%$)de los pacientes con IDP

Las IDP tienen un amplio rango de manifestaciones



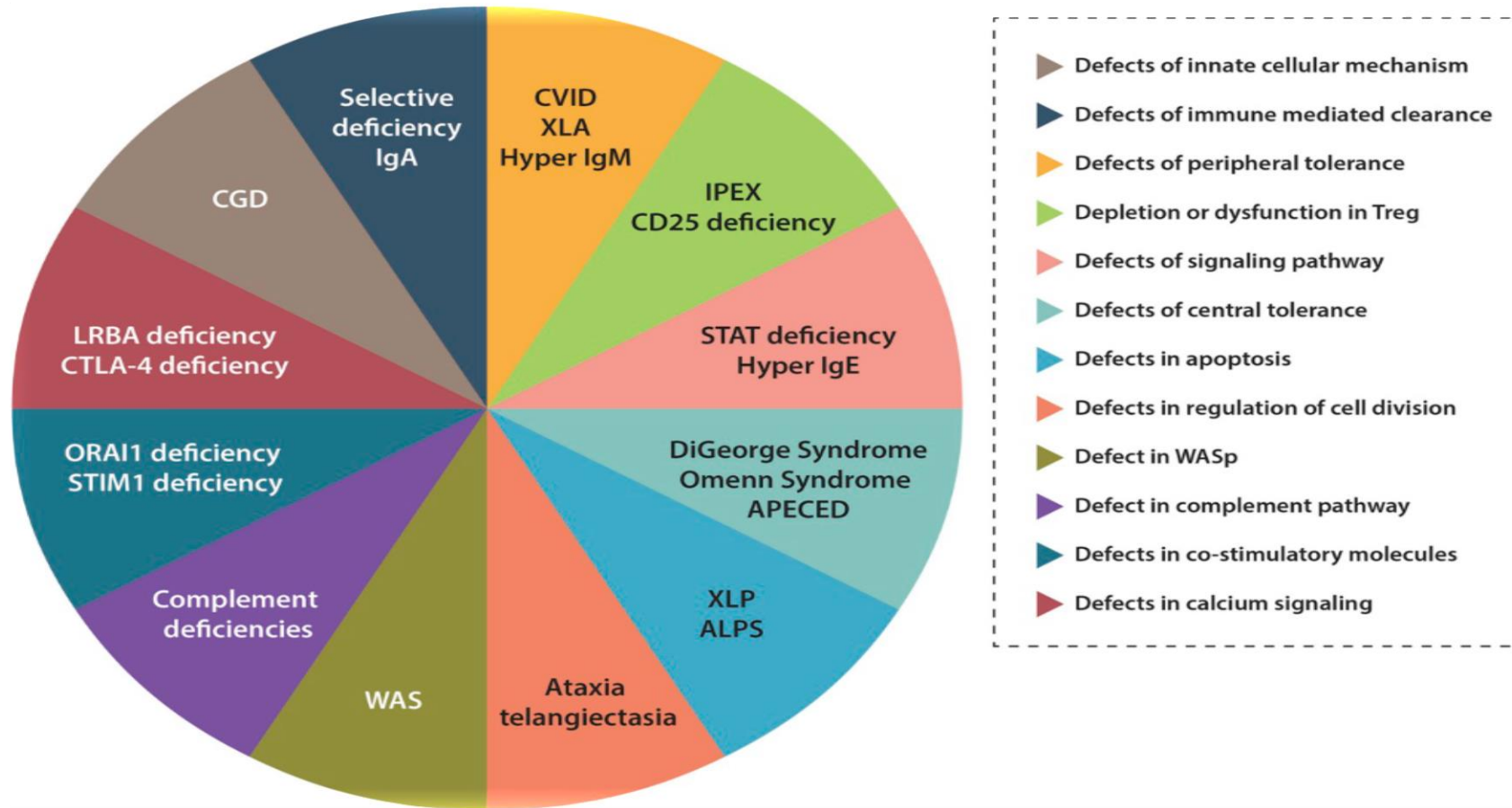
La AI/I marcan el pronóstico de las IDP

Las manifestaciones ocurren en cualquier momento de la vida



Existen diversos mecanismos relacionado en la Pérdida de la tolerancia central y periférica
(alteración de poblaciones reguladoras/inflamatorias, etc.)

Autoimmunity Manifestation in PID



Alain Fischer- (2183 PID -2012/2016) <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017</i>	Prevalence per 1x10 ⁵ PID pts	Prevalence per 1x10 ⁵ of the general population	Relative risk
Cytopenia	12000	100	120
Autoimmune hemolytic anemia(children)	2500	3	830
Immune Thrombocytopenia	6000	100	60
Rheumatologic disorders	5000	860	6
Rheumatoid arthritis	800	20	40
Inflammatory bowel disease (adults)	7800	180	43
Inflammatory bowel disease (children)	5500	70	80
Skin	6000	600	10
Endocrine disorders	3000	1000	3
Eye	700	100	7
Kidney	500	63	8
Vasculitis and other systemic disorders	250	17.5	13
Neurologic Disorders	400	130	3



- El Sistema Inmune (SI) tiene la función de mantener el equilibrio de nuestro organismo frente estímulos externos (infecciones, alimentos, etc.) o internos (expresión de antígenos propios que no son reconocidos como propios).
- El SI cuenta con diferentes mecanismos regulatorios (células efectoras, sustancias solubles, etc.) para mantener la tolerancia del sistema inmune y controlar estos estímulos sin traducirse *en enfermedad*



Señor SI
Señor sistema inmune

“HOMEOSTASIS ”



Sistema inmune sano



Ruptura de la homeostasis

- Alteraciones genéticas (mutaciones) de genes necesarios para controlar los mecanismos de la respuesta regulatoria del sistema inmune.

Ruptura de la homeostasis

- Diferentes estímulos sobre individuos genéticamente predispuestos (*mutaciones poligénicas*) inducen cambios enzimáticos (*cambios epigenéticos*) que influyen en forma secundaria sobre los genes que regulan la tolerancia central o periférica del sistema inmune como consecuencia se produce la ruptura de estos mecanismos.

Immunodeficiencia



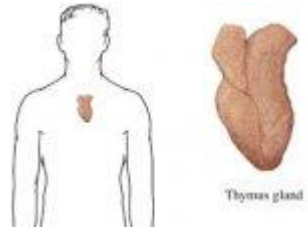
Autoinmunidad
Inflamación
Con o sin
Infecciones



Inmunodeficiencias/Autoinmunidad

*Mecanismos relacionados
Con
Fenómenos autoinmunes*

Tolerancia Central

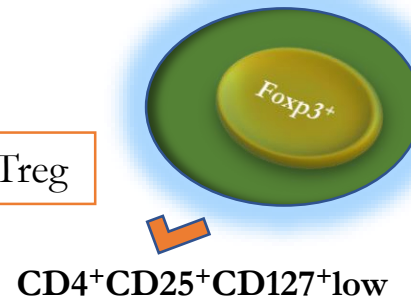


- Expresión medular defectuosa del gen AIRE → Escape de células T autorreactivas → **APECED**
- Señalización defectuosa de timocitos a través del receptor de antígeno → **Reducción AICD, fenotipo de SCID, Síndrome de Omenn ALPS**
- Señalización de células B defectuosas a través del receptor de antígeno
- Defecto en moléculas co estimulatorias (TACI)
- Señalización de células B defectuosas a través del receptor de antígeno
- Defecto de AID
- Defecto de la apoptosis

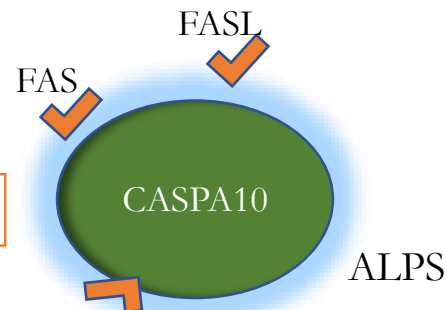
Escape de células B (IDCV, XLA, AID, ALPS)

Tolerancia Periférica

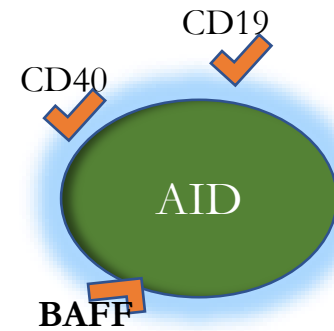
- Defecto del n° y/o función de células Treg



- **IPEX (Deficiencia de Foxp3)**
- **IPEX-like (CD25, STAT5b, ITCH)**
- **Variantes IDCV (mutación CTLA4, Deficiencia LRBA)**



- Defecto de la apoptosis



- **CD40L/CD40 deficiency**
- **AID/uracilo-DNA glycosylase**
- **IDCV**

- Defecto de la respuesta del centro germinal, elevación de BAFF

MANIFESTACIONES AUTOINMUNE EN PACIENTES CON IDP

- **Inmunodeficiencia común variable**

Citopenias. Artritis, EII, LIP, Granulomas, Vitíligo, Enfermedad Celiaca, DBTI, Vasculitis

- **Deficiencia Selectiva de IgA**

LES, AR, Entermeted Celiaca, Urticaria, Tiroiditis, AHA, PTI, Diabetes tipo I, MG, Psoriasis, Vitiligo and Pénfigo

- **Deficiencia Complemento**

Deficiencia de Complemento (C1q, C1r/s, C2, C4B): LES

- **Enfermedad Granulomatosa Crónica**

Enfermedad de Crohn, Lupus Discoide, Sarcoidosis like, PTI, Artritis Juvenil, Enfermedad Celíaca

- **Síndrome Wiskott – Aldrich**

Citopenias, EII, Artritis, Vasculitis

- **ALPS**

Citopenias, Vasculitis

- **APECED**

Hepatitis, Cirrosis biliar primaria, Tiroiditis, AHA, TIDM, Vitíligo, Alopecia, Queratoconjuntivitis y Displasia ectodérmica, Anemia perniciosa, Alteración de la producción de mielina.

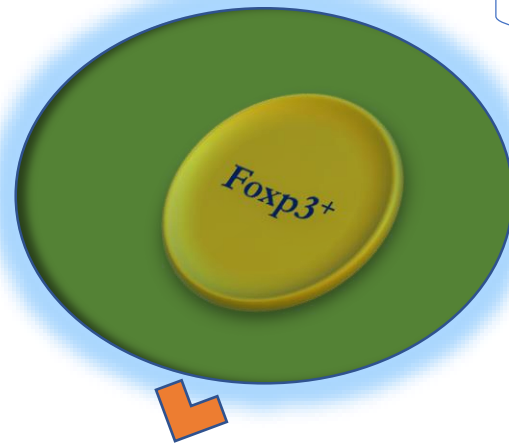
INMUNODEFIENCIAS PRIMARIAS MONOGENICAS
CON MANIFESTACIONES AUTOINMUNES O AUTOINFLAMATORIAS

SÍNDROMES DISREGULATORIOS

Enfermedades monogénicas con expresión clásica de signos y síntomas de Autoinmunidad

Inmunodeficiencias por mutaciones puntuales en la vía de células reguladoras

CD4⁺CD25⁺ Treg cells



CD4⁺CD25⁺CD127⁺low

Ipex
Síndrome neonatal poli endocrinopatía autoinmune
Mutación de foxp3

Ipex- like
Mutación de STAT5B, STAT3GOF, ITCH, STAT1GOF,
CTLA4, LRBA, PIK3, Deficiencia de CD25

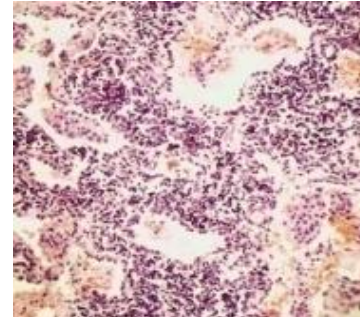
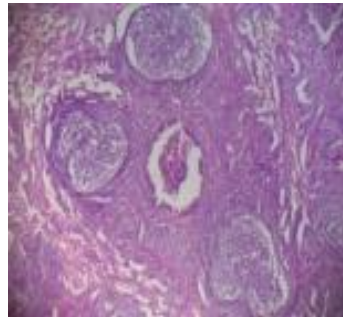
Enfermedades Monogénicas y AI

Los pacientes con Desordenes monogénicos presentan diversas manifestaciones AI

CTLA4
LRBA
PI3K
STAT5B
STAT3 GOF
STAT1GOF
CD25 DEFICIENCY
OTHER
AXL, AT, CGD

Obliterate Bronquiolitis

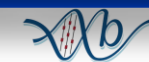
LIP



Ipex

- Diarrea severa y refractaria
- Dermatitis crónica
- Diabetes autoinmune neonatal tipo I (IDDM)

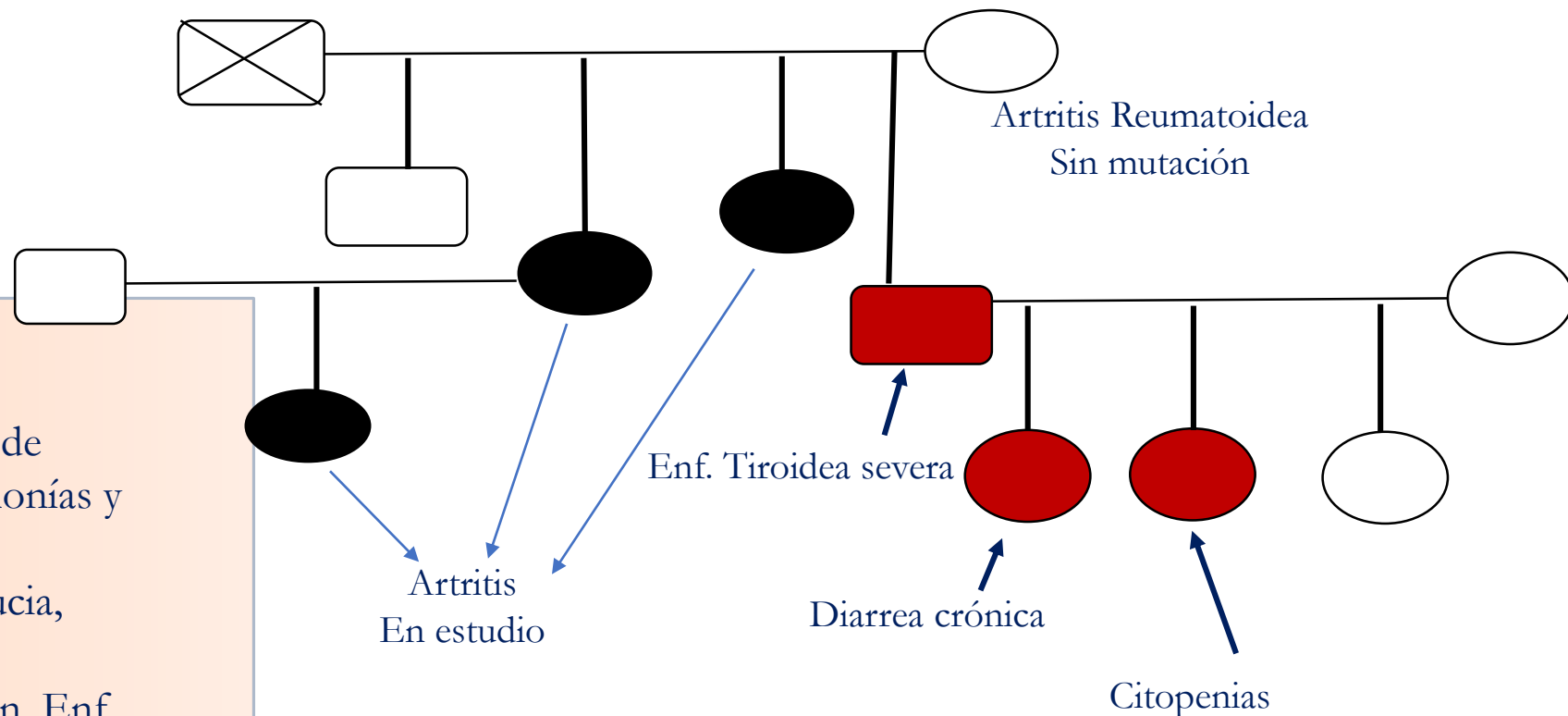
- Citopenias Autoinmunes (*Anemia Hemolítica, Trombocitopenia, linfopenia*)
- Artritis Reumatoidea
- Vasculitis
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- AI órgano específica



C.I.C. Centro de Inmunología Clínica



Centro Jeffrey Modell
Argentina



Familia con tres miembros afectados

Padre y dos hijas.

- Helena y Lucia ambas con antecedentes de infecciones en la primera infancia (neumonías y sinusitis).
- Desde los 11 años Helena Bicitopenias y Lucia, Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- José María: diarrea crónica y constipación. Enf. Tiroidea (Enf. Goiter) que requirió tiroidectomía.

➤ **Diagnóstico molecular:**

Gene Panel NGS

CTLA4 Haploinsuficiencia

heterozygous mutation 2.204.735.621 T>C
(p.Leu141Pro)

Confirmed by SANGER

- Hipogammaglobulinemia
- Autoinmunidad
- Inflamación Intestinal



Lorenzo

• ***Antecedentes***

- 3 ms: Celulitis en pierna izquierda .
- 6 ms: Neumonía
- 12ms: Bronquitis recurrente
- 18ms: Hepatoesplenomegalia
Adenopatías múltiples.

DSA

• **Diagnóstico ALPS**

- Mutación heterocigota
- **G GTTGAAA**
- **Chr.10.90.771.839**
- **Consecuencia intrónica 1pb del exón**

Evolución 2 años

- *Trictopenia*
- Sangrado
- Coombs +



Victoria

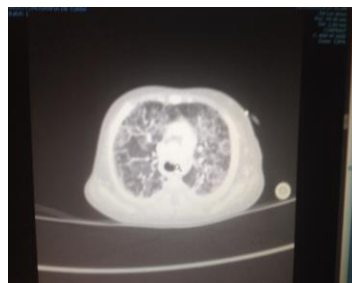
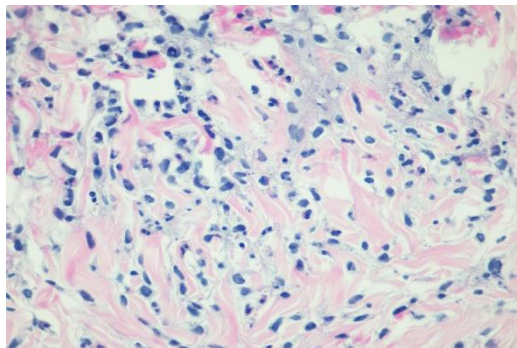


• ***Antecedentes***

- 20 días : rash en piel .
- 3 ms: Vasculitis
- 6ms: Compromiso pulmonar inflamatorio severo

**CANDLE LIKE
Síndrome Autoinflamatorio**

Diagnóstico Molecular



Mutación SAMD9L

c.2658_2659delTT
p.F886Lfs*11

.Raphaela Goldbach-Mansky MD- NIH

Síndrome Autoinflamatorios que asocian manifestaciones AI

- SÍNDROME DE BLAU
- DITRA
- CARD14
- ADAM17
- COPA
- APLAID
- FMF
- NLRP3/12
- NLRC4
- ADA2
- COPA

Autoinmunidad

Artritis
Uveítis
Psoriasis
Granulomas
LIP
Neuropatías
Vasculitis
EII

IDCV

Complicaciones inflamatorias y autoinmunes



Las manifestaciones inflamatorias y autoinmune pueden se el primer síntoma en pacientes con IDCV.

Las IDCV pueden presentar entre un 12 a 20% AI, aun sin padecer infecciones .



50% IDCV presentan infecciones como primer síntoma y a lo largo de su evolución y pueden asociar una o más manifestaciones de autoinmunidad o complicaciones inflamatorias.



La terapia con Gammaglobulina reduce en gran medida la cantidad de infecciones bacterianas y probablemente mejore la supervivencia.

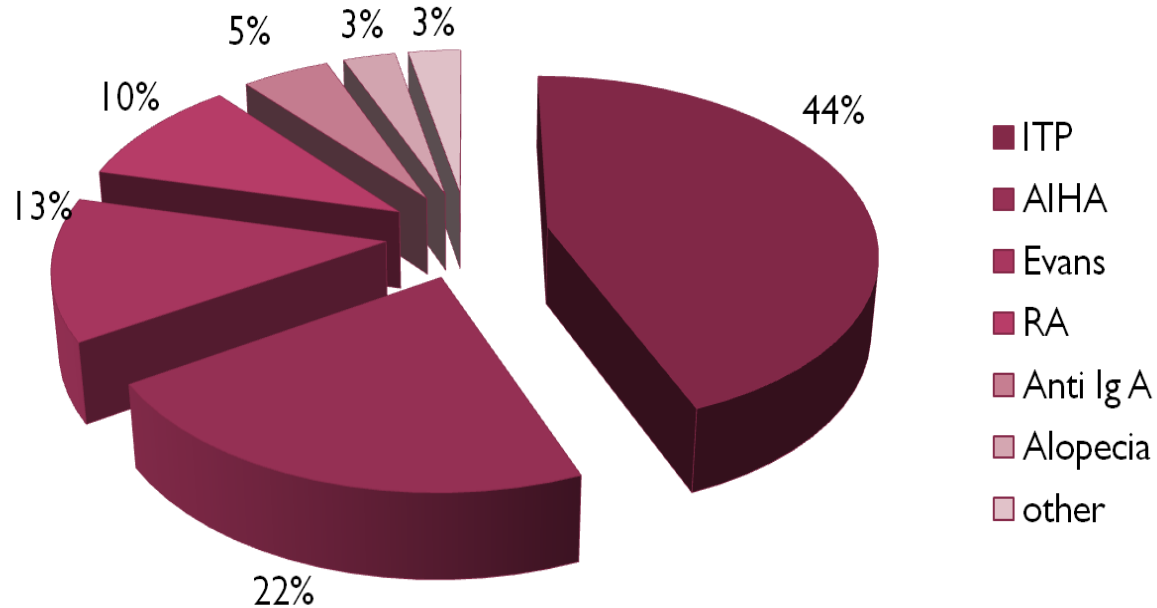


A pesar del tratamiento con Gammaglobulina pueden desarrollar complicaciones inflamatorias que consisten en enfermedad pulmonar progresiva, enfermedad granulomatosa, hiperplasia linfoide GI, Cancer, especialmente linfoma.

Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades

Elena S. Resnick, Erin L. Moshier, James H. Godbold and Charlotte Cunningham-Rundles

AI in CVID



- **Autoimmune disease**
- 20% ITP
- 30% Cytopenia
- 2% AHIA
- 30% RA
- Guillain Barre
- AI Hepatytis
- Hypotiroidism
- LES
- Vitiligo
- Sjogren
- Dermatomyositis
- **Immflamatory Disease**
- Granulomas diseases
- Bowel Immflamatory Disease
- Lung Immflamatory
- Myositis

Paciente varón de 46 años
Paciente sin historia familiar.

Diagnóstico IDCV.

Autoinmunidad

- **9 a vitíligo**
- **30 a Diabetes tipo I**
- **30 a Hipotiroidismo**

Linfoproliferación

- Esplenomegalia

• **Antecedentes**

- **18 m:** MENINGITIS sin rescate de gérmenes.
- **6 a:** Neumonía
- **12 a:** Sarampión y neumonía
- **20 a** Neumonía. **Bronquiectasias bilaterales.**
- **Hipogammaglobulinemia.**
- Tratamiento con IVIg

• **Evolución**

- **39 a** Esofagitis grado II por Cándida
- >40 a **Diarrea Crónica** . Hospitalización por dos años con malnutrición.

Duodeno: acortamiento vellosos. infiltrado de neutrófilos y linfoides pobres.

Jejuno: Linfagiectasias y Xantomas

Colon: Distorsión de la cripta

Colitis crónica levemente activada
Infiltrado mononuclear

Colitis Ulcerosa Like.

Buena respuesta al tratamiento con esteroides



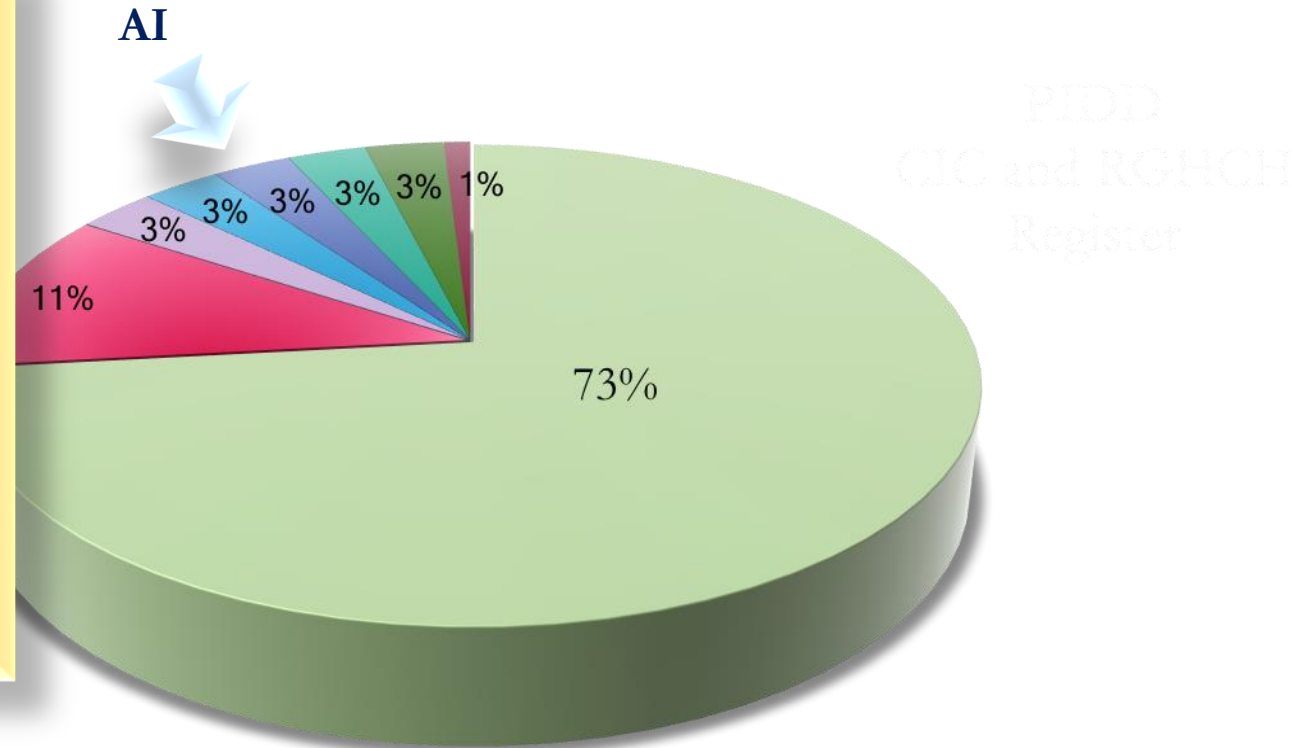
■ Reporte anual Fundación Jeffrey Modell Argentina

■ N°1505 IDP (*CIC and RGCHH*)

■ (Diciembre 2018).

IDCV 132 pacientes

- Estudio genético 35 pacientes
- Paneles de 270 genes para IDP: 30 pacientes (10%)
- **6/30 p (1.8 %) con diagnóstico molecular 2 CTLA4 confirmadas, 1 CTLA4, 1 NLRP12, 1 Schwann Daimon, 1PI3K.**
- 5 pacientes (1.8%) WES sin hallazgo de moléculas afectadas.
- % de estudios genéticos: 46,5%
- % de diagnóstico molecular: 1.5%



■ Predominantly antibody deficiencies

■ SCID

■ Complement deficiencies

■ Disease I. Dysregulation

■ CID with associated or S. Feature

■ Autoinflammatory Disorders

■ Congential defects of phagocyte n°, f or both

■ Defects in intrinsic and Innate immunity

Artículo original

Evaluación clínica e inmunológica de 90 pacientes con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A

Dres. Lilitana Bezrodnik*, Daniela Di Giovanni*, Alejandra Ginaca*, Silvia Krasovec*, Denise Menard*, Patricia Carabajal* y María Isabel Gaillard*

TABLA 1. Motivo de consulta (n= 90)

Motivo	N° de pacientes	%
Infecciones recurrentes	40	45
Otitis media aguda	16	18
Neumonías	14	16
Diarrea	6	7
Otras	4	4
Atopia	37	41
Asma	26	29
Rinosinusitis	8	9
Eccema	3	3
Autoinmunidad	9	10
Lupus eritematoso sistémico	1	1
Artritis reumatoidea juvenil	3	3
EMTC	1	1
Enfermedad celíaca	2	2
Psoriasis	1	1
Tiroiditis autoinmune	1	1
Otros	3	3
Hallazgo casual	1	1

Reporte 2018

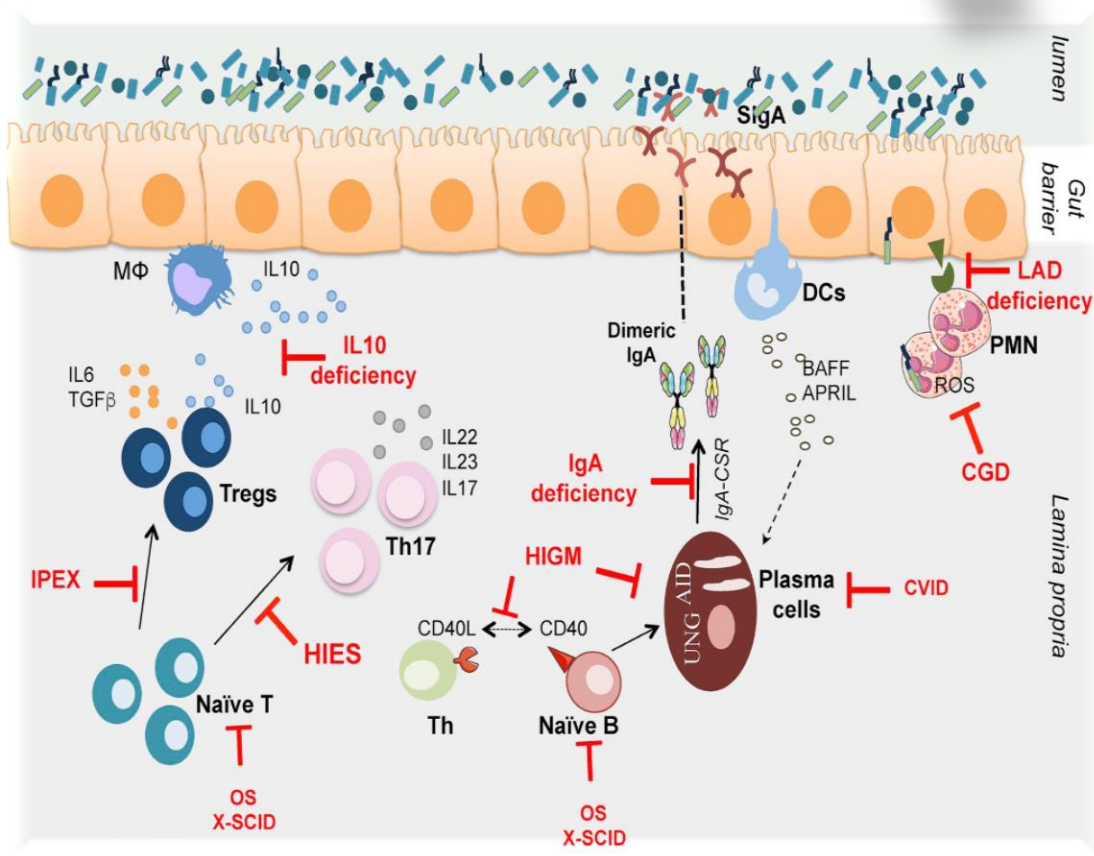
N°1508 IDP (CIC and RGCHH)

■ 132 p. IDCV ■ 317 p. DSA

(60% comienzas con síntomas luego 20 años)

• Citopenias	19%	5%
• Vitíligo	10%	13%
• Artritis	4.95%	5%
• EII	9.9%	10%
• DTI	3%	2%
• Hipotiroidismo AI	13.86	10%
• Parotiditis AI	0.04%	1%
• LIP	1.2%	0%
• Granulomas	1%	1%
• Hepatitis AI	0%	4%
• Enfermedad Celiaca	2%	17%
• Tiroiditis	3%	3%
• LES	0%	2%
• Sjögren	1%	5%

- *Estímulos antigénicos continuos*
(Escenario de múltiples infecciones)
- *Alteración de la microbiota intestinal*



- **Immunodeficiencias Monogénicas**
- **Immunodeficiencias Poligénicas**

- **Pérdida de la tolerancia central y periférica del sistema inmunes**
- **Explicación de la aparición simultanea de la autoinmunidad en pacientes con Inmunodeficiencia primaria**



En la búsqueda de la mejor comprensión de la enfermedad en nuestro pacientes



Trends in Immunology

CellPress
REVIEWS

Review

Epigenetic Deregulation in Human Primary Immunodeficiencies

Elena Campos-Sanchez,^{1,4} Jorge Martínez-Cano,^{1,4} Lucía del Pino Molina,^{2,3}
Eduardo López-Granados,^{2,3,*} and Cesar Cobaleda^{1,*}

Alteraciones epigenéticas sin un origen genético conocido en la inmunodeficiencia humana

Las modificaciones epigenéticas se pueden cambiar (reprogramar) en respuesta a estímulos internos o ambientales en ausencia de mutaciones genéticas. Esto puede suceder, como en el caso del desarrollo de linfocitos, en el contexto de la diferenciación celular normal y, aún más, de hecho es necesario para la definición de identidad celular

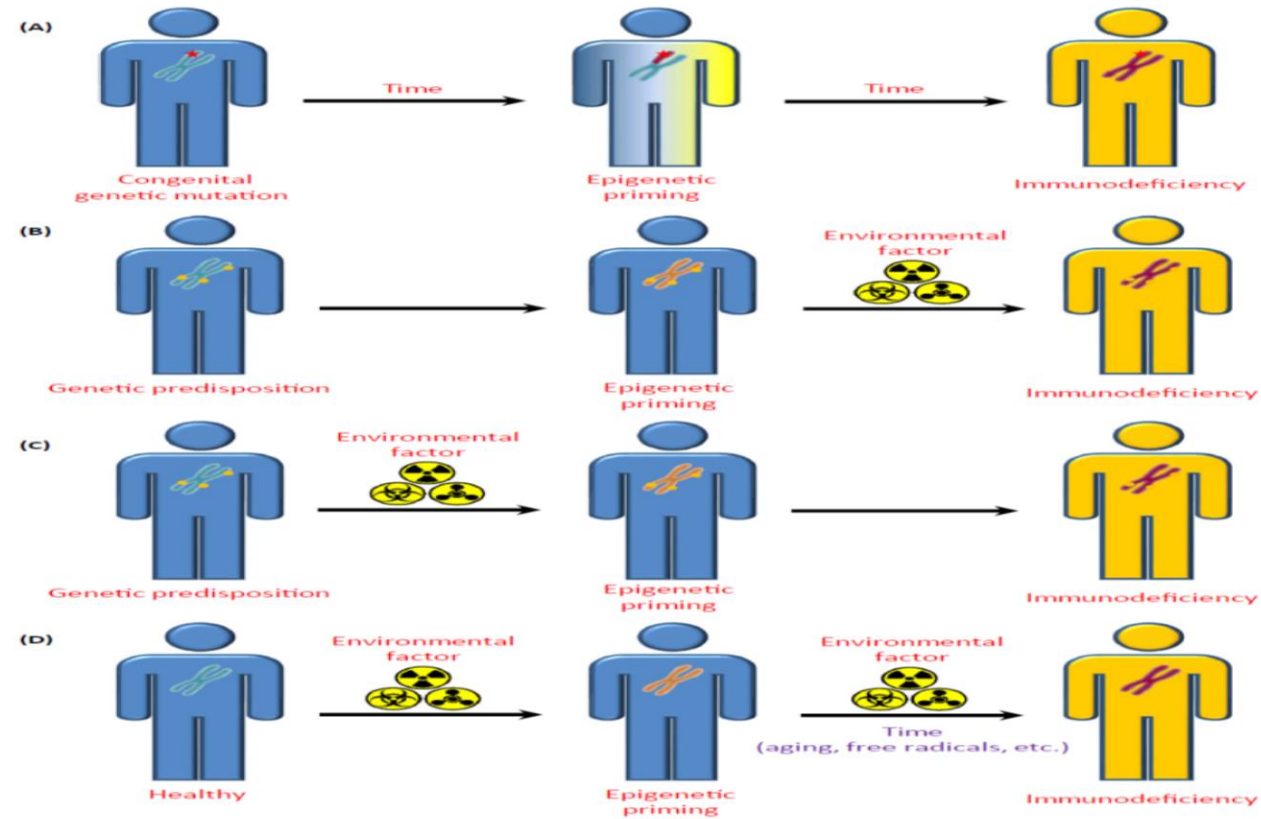
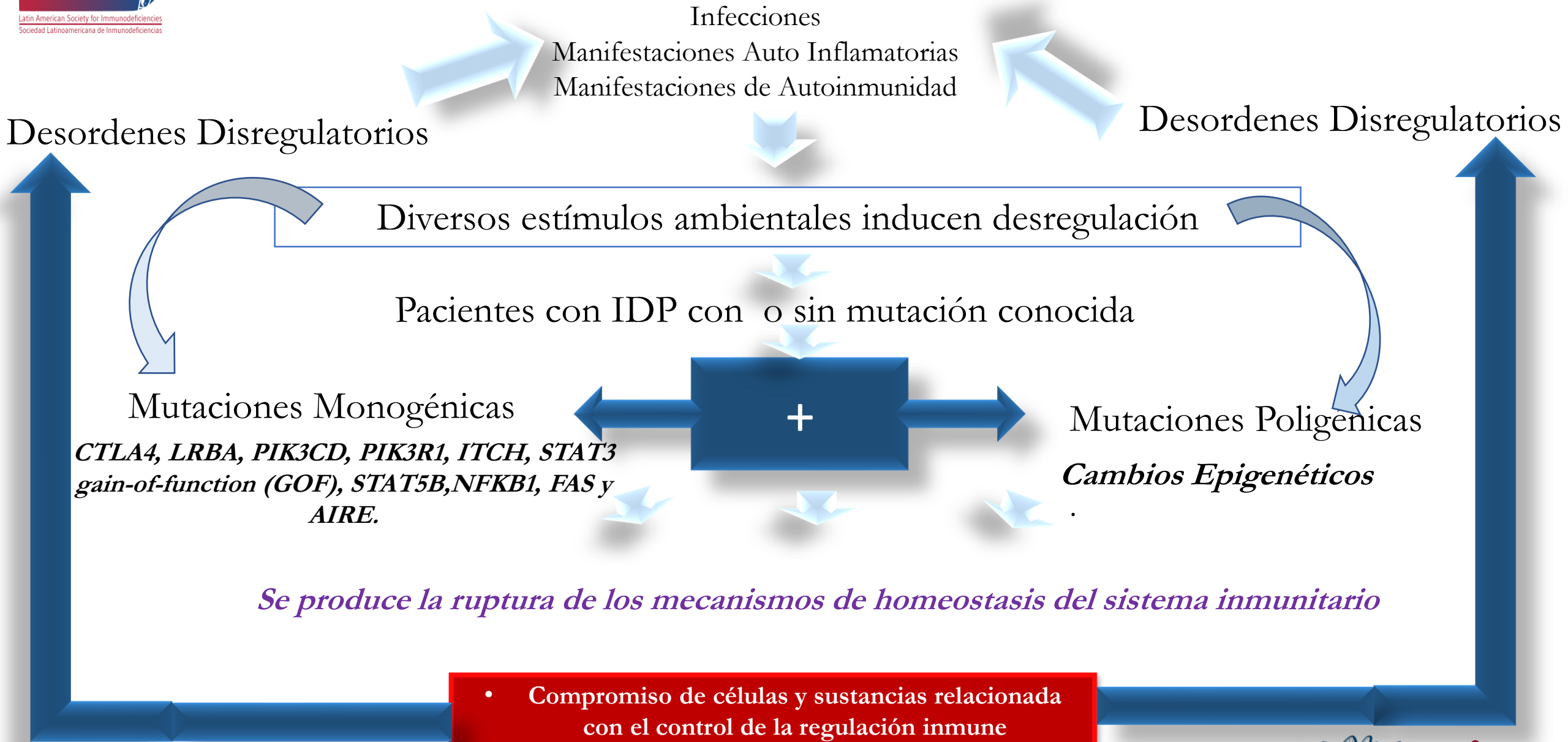
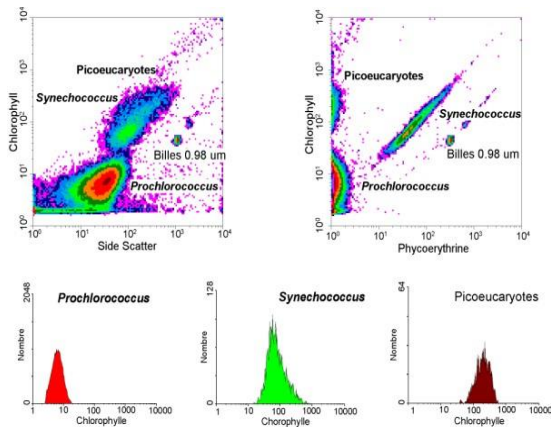


Figure 2. Potential Roles for Epigenetic Priming in Human Immunodeficiencies. Although the underlying epigenetic mechanism initially altered might vary (DNA methylation, histone modifications, or chromatin remodeling).

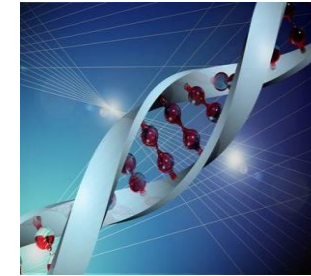
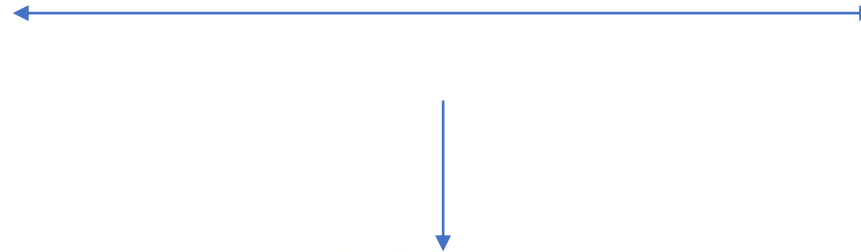
Autoinmunidad en IDP



Necesitamos entender e interpretar las diferentes herramientas con que contamos para realizar el diagnóstico de nuestros pacientes



Citometría de flujo

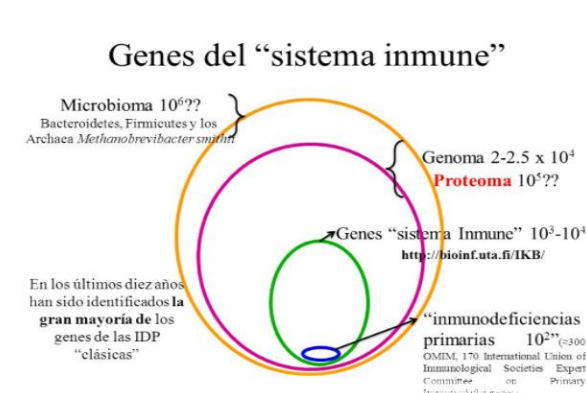
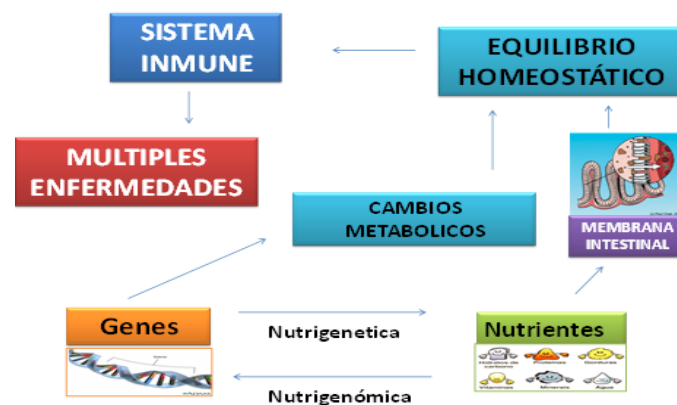
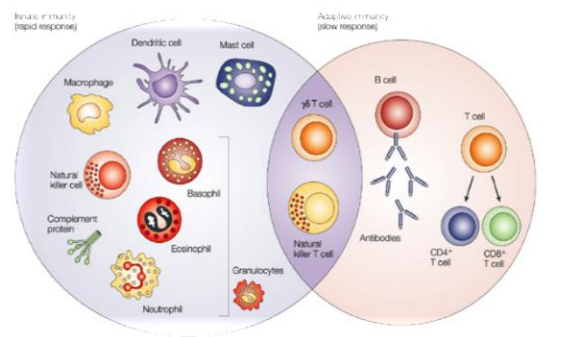


Valoración genética



Valoración Epigenética

El conocimiento de las poblaciones celulares, sustancias solubles y mecanismos inmunes involucrados (*con o sin mutaciones conocidas*) en las IDP con manifestaciones de autoinmunidad, nos permite decidir las mejores terapias.





C.I.C. Centro de Inmunología Clínica



- Dra. Lorena Regairaz
- Dra. Gisela Seminario
- Dra. Ileana Moreira
- Dra. Agostina Llarens

• Pacientes y familias



Gracias!!!!!!



consultabezrodnik@gmail.com

<http://www.facebook.com/pages/Inmunodeficiencias-Primarias-en-la-Argentina-Dra-Bezrodnik-y-equipo/264638180278073>

• Grupo de Inmunología Hospital R. Gutiérrez



• Dra. Patricia Carabajal.
A cargo del Gr. De Trabajo de Inmunología HNRG

- Dra. María Isabel Gaillard
- Dra. María Azcoiti Esnaola
- Dra. María Soledad Candirola

