IMMUNODEFICIÈNCIES PRIMÀRIES I AUTOIMMUNITAT

Pere Soler-Palacín
Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Institut de Recerca Vall d'Hebron.
Universitat Autònoma de Barcelona

Servei d'Anatomia Patològica,
1 de desembre de 2014

QUÈ SON LES IDP?

Grup de malalties de causa genètica

↓

Defecte **qualitatiu o quantitatiu** del sistema immunitari

↓

Alteració de les seves funcions

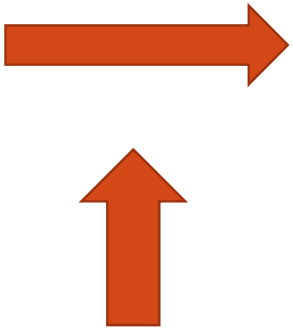
(sobretot la defensa contra les agressions externes)

QUÈ SON LES IDP?

- Patogènia → Mutacions a gens que codifiquen certs components del sistema immunitari
- Sovint hereditàries (AR > X linked)
- Actualment > 120 defectes genètics associats a IDP
- 1 : 2000 RN vius
- Defectes humorals > 50% de les IDP
- Clínica: **INFECCIONS**
  Autoimmunitat
  Al·lèrgia
  Neoplàsies

IDP I AUTOIMMUNITAT

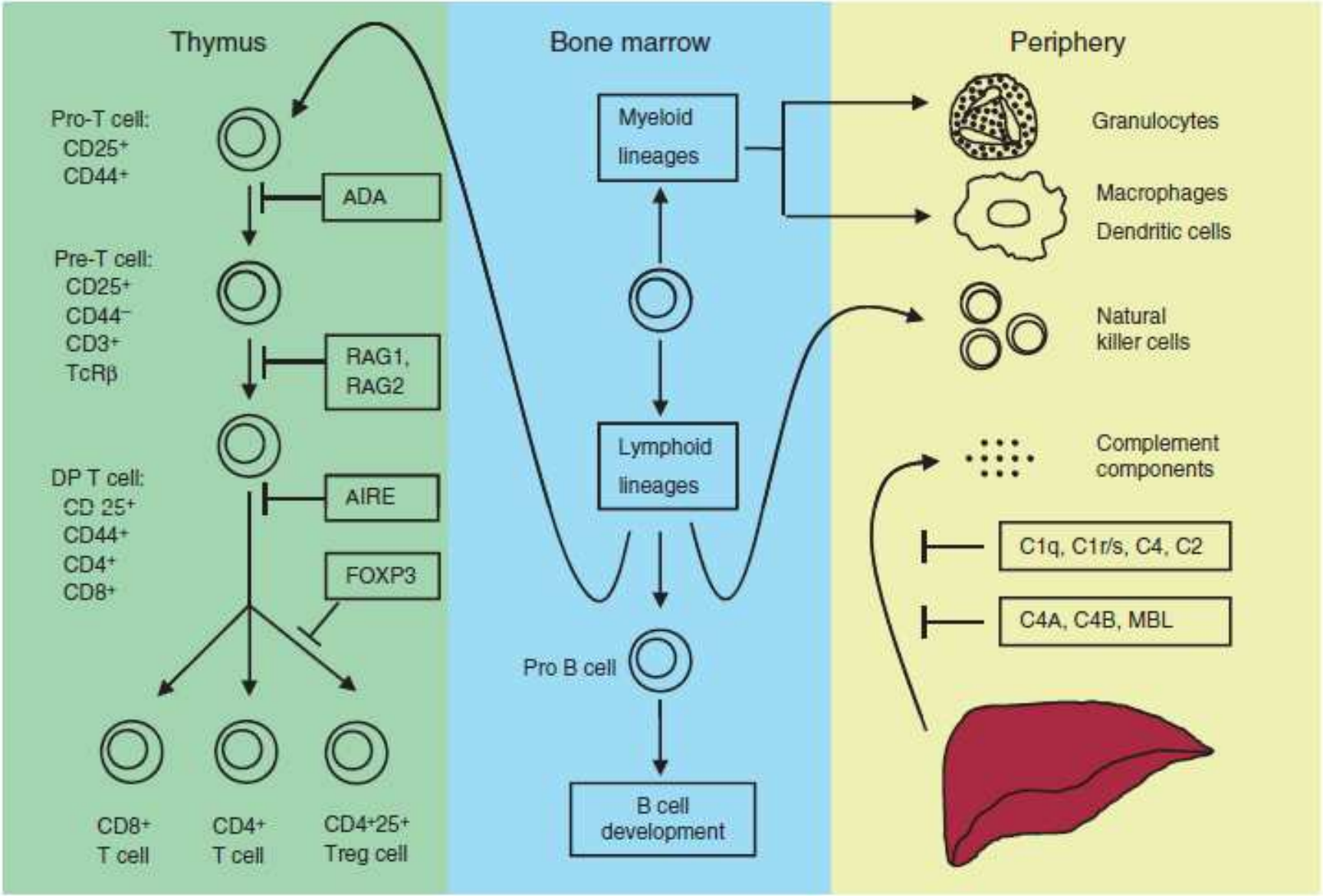
- Defectes en:
  - Tolerància central
  - Tolerància perifèrica



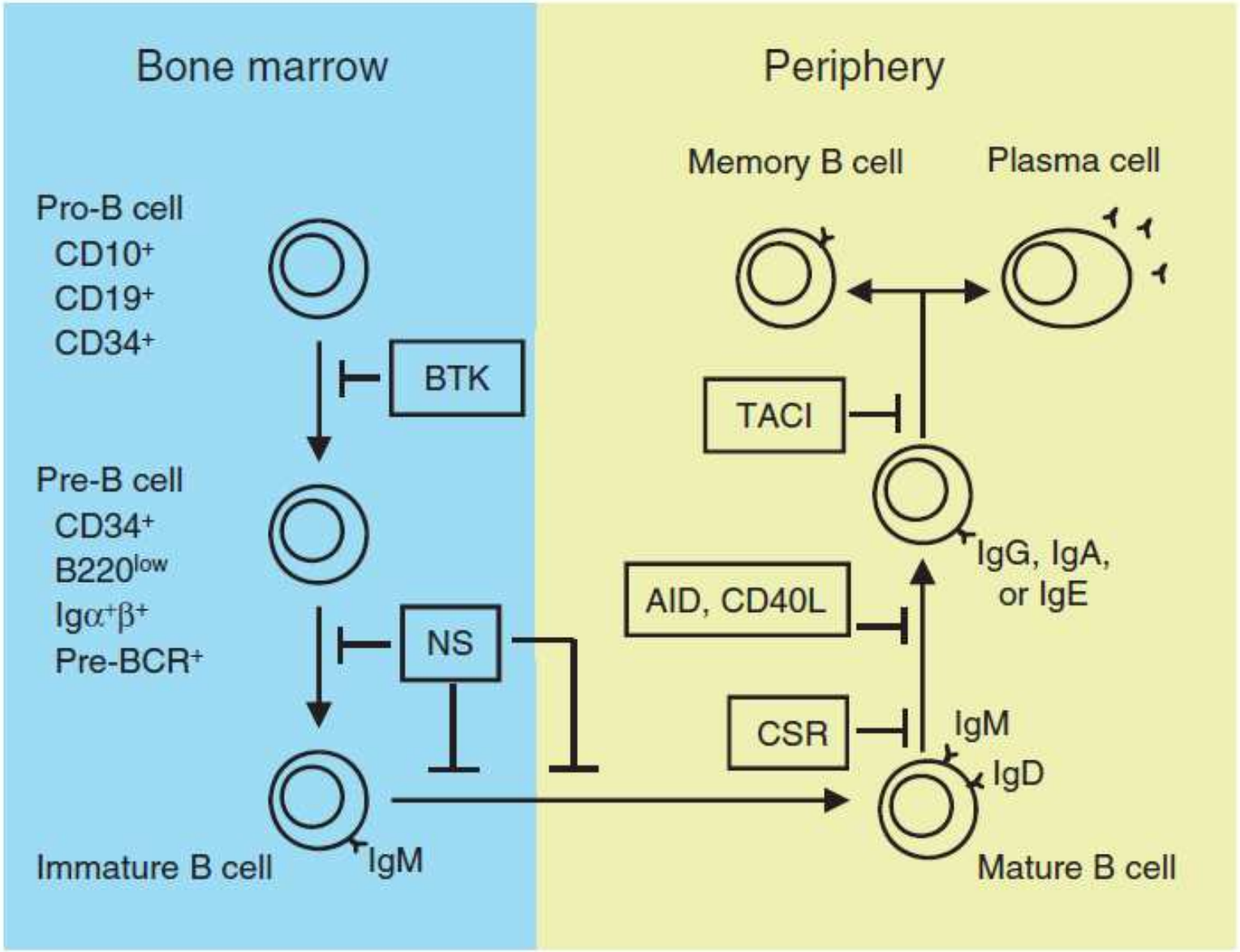
AID

Defectes en tolerància central
Defectes en apoptosi / limfoproliferació
Defectes de senyalització
Defectes en clearance cel·lular immunomediat
Aberracions en mecanismes de la immunitat innata?

LT


Thymus
Bone marrow
Periphery
Pro-T cell:
CD25+
CD44+
ADA
Pre-T cell:
CD25+
CD44−
CD3+
TcRβ
RAG1,
RAG2
DP T cell:
CD 25+
CD44+
CD4+
CD8+
AIRE
FOXP3
CD8+
T cell
CD4+
T cell
CD4+25+
Treg cell
Myeloid
lineages
Lymphoid
lineages
Pro B cell
B cell
development
Granulocytes
Macrophages
Dendritic cells
Natural
killer cells
Complement
components
C1q, C1r/s, C4, C2
C4A, C4B, MBL

LB


Bone marrow
Periphery
Memory B cell
Plasma cell
Pro-B cell
CD10+
CD19+
CD34+
BTK
TACI
Pre-B cell
CD34+
B220low
Igα+β+
Pre-BCR+
IgG, IgA,
or IgE
AID, CD40L
NS
CSR
IgM
IgD
Immature B cell
IgM
Mature B cell

CLASSIFICACIÓ DE LES IDP

- IDP DE TIPUS HUMORAL (defecte de producció d'Ac)
- IDP DE TIPUS CEL·LULAR I COMBINADES (DÈFICIT CÉLS T)
- ALTERACIÓ EN NÚMERO o FUNCIÓ DELS FAGÒCITS
- DÈFICIT DE COMPLEMENT
- DEFECTES DE LA IMMUNITAT INNATA
- DESORDRES AUTOINFLAMATORIS
- MALALTIES AUTOIMMUNES I D'IMMUNODISREGULACIÓ
- ALTRES IDP BEN DEFINIDES

> 200 IDP

Curr Allergy Asthma Rep (2013) 13:361–370
DOI 10.1007/s11882-013-0350-3

AUTOIMMUNIT

Autoimmu

Krista Todoric · Je
Teresa K. Tarrant

Published in final edited form as:
Curr Opin Rheumatol. 2009 January ; 21(1): 78–84. doi:10.10

Rheumatologic and Autoimmune Mani

Immunodeficiency Disorders

Ramona Goyal[1], **Ariel C. Bulua**[4], **Nikolay P. Nikolov**[2], **M. Siegel**[4,*]

Clinical & Experimental Immunology
The Journal of Translational Immunology

Clinical and Experimental Immunology REVIEW ARTICLE doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04388.x

Autoimmunity Reviews 8 (2009) 332–336

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies

REVIEW ARTICLE doi: 10.1111/j.1365-308

Primary Immunodeficiency and Autoimmunity: Lessons From Human Diseases

G. J. Arason*,†,[1], G. H. Jorgensen*,†,[1] & B. R. Ludviksson*,†

lessons from

Table 1 Proposed mechanisms of autoimmunity in primary immunodeficiencies (PID)*

PID	Genetic Defect(s)	Proposed major mechanisms of Autoimmunity
Defects in tolerance		
APECED	AIRE	Failure of deletion of autoreactive T cells; failure of anergy due to loss of inhibitory signals
HIgM	CD40, CD40L, AID, UDG, NEMO, IkBα	Failure of deletion of autoreactive B cells; loss of Treg development; deranged T cell activation by innate system
XLA	Btk	Similar to HIgM (see above); continuous BCR editing with peripheral survival advantage for autoreactive B cells
CVID	TACI, ICOS, BAFF-R, CD19, MSH5, others unknown	Proliferation of autoreactive B cells due to impaired BCR-TCR interactions, loss of FcγRIIB inhibitory signaling, or altered BAFF/APRIL survival signaling; decreased Treg population due to cytokine aberrancies or impaired TCR signaling
IPEX	FoxP3	Decreased number and diversity of Treg cells; aberrant stimulation of CD4+ T cells with subsequent production of autoantibodies
Defects in Cellular Growth and Survival		
OS	RAG1/RAG2, +/−AIRE	Autoreactive lymphocyte escape and proliferation; defective Treg production
DiGeorge Syndrome	Chromosome 22q11 deletion	Failure of T cell development with autoreactive T cell escape; restricted Treg diversity; tissue or cellular damage with autoantigen exposure and formation of autoantibodies and autoreactive T cells
ALPS	Fas, FasL, caspase 8 & 10	Persistence of autoreactive B and T cells due to failure of apoptosis; impaired debris clearance with autoantigen exposure and formation of autoantibodies and autoreactive T cells
Defects of Signaling Pathways		
WAS	WASp	Impairment of cytoskeletal movement/migration, signaling pathways and cytokine production needed for inhibition of the inflammatory cascade, Treg stimulation, apoptosis, and TCR/BCR interactions; impaired debris clearance (see above)
Defects of Iimmune -Mediated Clearance		
IgAD	Unknown, possible TACI	Impaired debris clearance (see above ALPS); bystander activation; impaired inhibitory signaling
Complement Deficiencies	C1q, C1r/s, C4, C2	Impaired debris clearance and tissue damage (see above ALPS)
Defects of Iinnate Cellular Mechanisms		
CGD	NADPH oxidase complex components	Defective production of reactive oxygen species contributing to impaired Treg production and T cell apoptosis; impaired debris clearance (see above, ALPS)

Table 1 The prevalence of autoimmune diseases in selected primary immunodeficiency diseases[a].

		Primary immuno-deficiency / Autoimmune disease	T-cell			Complement									B-cell					Complex[b]		
			IPEX	APECED	Omenn syndrome	C1q def.	C1r/s def.	C4 def.	C2 def.	C3 def.	MBL def.	C4A*Q0 due to AHR.1	C4A*Q0 - exon 29 conversion	C4B*Q0	ALPS	X-linked CD40L def.	AID def.	CVID	IgAD	WAS	NEMO def.	XLA
Systemic	ICD	SLE				93	57	75	32–33	10	sp.	sp.	sp.					3–3	0–1			
		Vasculitis		2–3					sp.	sp.					sp.			3–2		20–29		
		Henoch-Schönlein Purpura						8						sp.								
	Other	Sjögren's/Sicca syndrome		12				4										1–10	0–1			
		Arthritis/RA/JRA									sp.				4	11	3	3–4	3–5	20–29	3	15–20
		Psoriasis																	3–4			
		Sarcoidosis																sp.	2–4			
Organ-specific	Blood	Autoimmune haemolytic anaemia	30	2											29–39	2–3	3	2–3	2–3	15–36	1	sp.
		Autoimmune thrombocytopenia	14												23–34	sp.	3	3–8	0.5	d		
		Autoimmune neutropenia	sp.												18–19	>60c		1		25		sp.
	Endocrine	Type 1 DM	75	2–20													3	sp.	sp.			sp.
		Autoimmune thyroid disease	16–28	2–11												2		1–3	3–7			
		Autoimmune hypoparathyroid disease		76–93																		
		Addison's disease		70–100															sp.			
	Other	Glomerulonephritis					9	4	sp.	sp.					3–14				1	4		sp.
		Autoimmune hepatitis		20											sp.	6–20	7	1	1			
		Inflammatory bowel disease														2		6–10	0–1	9	21	sp.
		Coeliac disease																0–1	1–4			
		Autoimmune enteropathy	97%	10													3					
		Pernicious anaemia		13–15														3–9	1–2			
		Alopecia		32–37														2–4				sp.
		Vitiligo		8–15														0–13	1–4			
		Other autoimmune skin disease	62		100																	
		Guillain–Barre syndrome													1–3							
Total		Autoimmune prevalence (%)	100	~100	100	93	60–66	90	32–33	>10	Rare	Rare	Rare	Rare	>80	20	20–25	20–26	7–36	30–72	23–25	11–20
Ref.			11,12, 14,15	11,12,16, 17	12	18	18,20	18,20	18,20	18,20	25	30–32	79	34	12,51, 53	37,40	39	74,81, 82	63,64, 67,74	12,43	47	80

IDP I AUTOIMMUNITAT

- Síndromes definides per la presència d'autoimmunitat:
  - **APECED (AIRE):** poliendocrinopatia autoimmune, candidiasi mucocutània i displàsia ectodèrmica.
  - Defecte tolerància central per no eliminació LT autoreactius
    - Candidiasi mucocutània abans dels 5 anys.
    - Hipoparatiroïdisme mediat per Acs (10a) + induficiència suprarrenal (15a)
    - Altres manifestacions AI: hepatitis, CBP, tiroïditis, AIHA, DM, vitílig,...
    - Patogènia: alteració immunitat TH-17 mediada.

IDP I AUTOIMMUNITAT

- Síndromes definides per la presència d'autoimmunitat:
  - **ALPS:** síndrome de limfoproliferació i autoimmunitat
  - Defecte en l'apoptosi cel·lular
  - Diversos gens implicats: FAS, FAS-L, FADD o caspasa 10
  - Citopènies autoimmunes + limfocitosi + adenopaties o esplenomegàlia

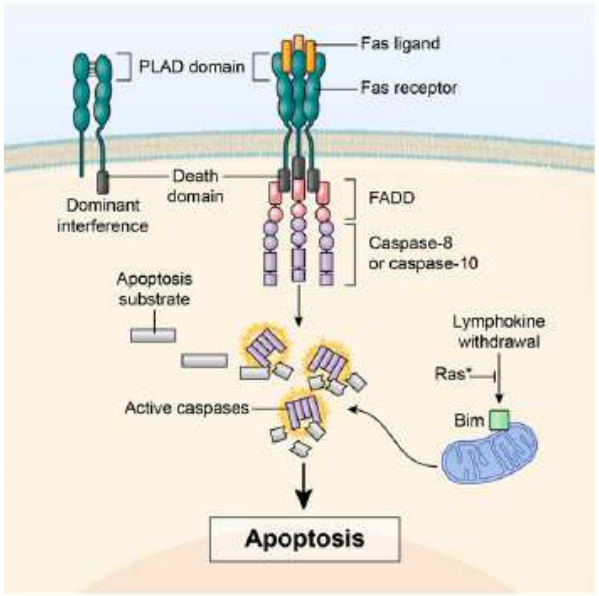
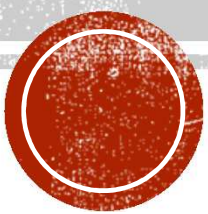


Table 1. Revised diagnostic criteria for ALPS

Required criteria	Chronic (>6 months), nonmalignant, noninfectious lymphadenopathy and/or splenomegaly Elevated CD3+αβ+CD4-CD8- DNT cells (>1.5% of total lymphocytes or >2.5% of CD3+ lymphocytes) with normal or elevated lymphocyte counts
Accessory criterion	
Primary	Defective FAS-induced lymphocyte apoptosis Somatic or germline pathogenic mutation in FAS, FASL, FADD or CASP10
Secondary	Elevated plasma sFASL levels (>200 pg/ml) Elevated plasma IL-10 levels (>20 pg/ml) Elevated serum or plasma Vitamin B_{12} levels (>1500 pg/mL) Typical immunohistopathology findings (paracortical T cell hyperplasia) Autoimmune cytopenias (hemolytic anemia, thrombocytopenia or neutropenia) Elevated IgG levels (polyclonal hypergammaglobulinemia) Family history of a non-malignant or lymphoma-associated non-infectious lymphoproliferation with or without autoimmunity
Definitive diagnosis	Both required criteria plus one primary accessory criterion
Probable diagnosis	Both required criteria plus at least one secondary accessory criterion

CAS CLÍNIC EXEMPLE 2: ESPLENOMEGÀLIA, ANÈMIA, PLAQUETOPÈNIA I AUGMENT D'IgE



MALALTIA ACTUAL

- Astènia i dolors musculars generalitzats de 2 mesos d'evolució.
- Febre vespertina els últims dies

Exploració:

- BEG amb pal·lidesa cutània-mucosa important i **esplenomegàlia (aprox. 4 cm)**

Analítica sang:

- Hemograma: 3410 leucòcits/mm3, Hb 6.6 gr/dl, Plaquetes 57.000/mm3. PCR: 3.88mg/dL. BQ: normal

ANTECEDENTS PERSONALS

- Esplenomegàlia amb hiperIgE de llarga evolució
- ITU de repetició, dos ingressos
- Dermatitis, rinitis al·lèrgica i BAO de repetició
- Retard pondoestatural
- Restrenyiment habitual

BICITOPÈNIA I ESPLENOMEGÀLIA

- Anèmia i plaquetopènia autoimmunes (sd. Evans)
- Ecografia abdominal: melsa homogènia de 17cm
- ANA + 1/160, *T. Coombs* positiu.
- Biòpsia i aspirat de medul·la òssia normals

- Altres paràmetres: Vit B12>2000pg i IgE 1.500 UI/ml, 6% de CD3+TCRCD4-CD8- DNT.

OD: ALPS

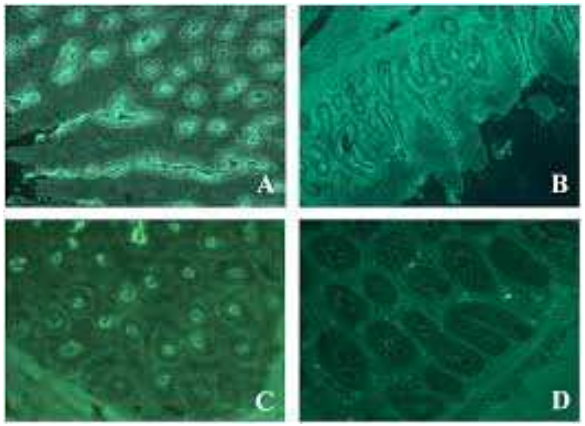
EVOLUCIÓ

- Prednisolona 1mg/kg/dia, mínimes dosis actualment. Evolució favorable.

- Estudi genètic: Mutació al exó 9 gen TNFRSF6 (CD95/FAS)

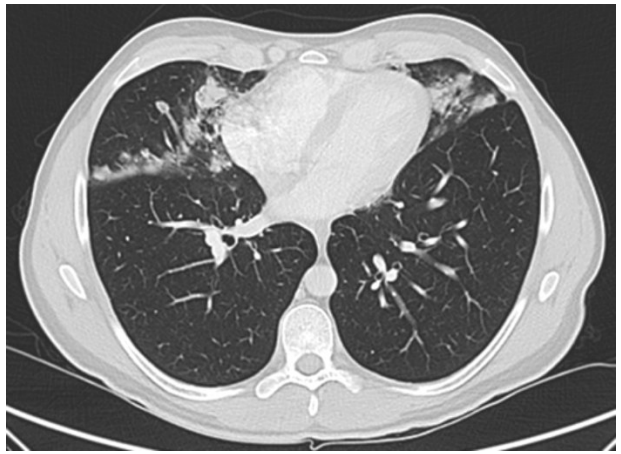
IDP I AUTOIMMUNITAT

- Síndromes definides per la presència d'autoimmunitat:
  - **IPEX:** síndrome d'immunodisregulació, poliendocrinopatia, enteropatia lligada a l'X.
  - Defecte en la tolerància central (Treg).
  - Diabetis, diarrea aquosa molt abundant, tiroïditis, retard de creixement i èczema d'inici als primers anys de vida.
  - Altres manifestacions AI: enteritis, urticària, DMID, AIHA, nefropatia membranosa, dermatitis psoriasiforme
  - Mutacions a FOXP3 i CD25.



IDP I AUTOIMMUNITAT

- Síndromes freqüentment associades a autoimmunitat:
  - **IDCV**: Immunodeficiència variable comuna.
  - Defecte a tolerància central.
  - Hipogammaglobulinèmia, infeccions sinopulmonars, proliferació granulomatosa o limfoide, manifestacions gastrointestinals i autoimmunitat
  - Autoimmunitat en 25%: citopènies autoimmunes, tiroiditis, artritis reumatoide, vitílig, alopècia,...
  - Fenotips immunitaris de maduració LB associats a fenotip clínic
  - Defecte en LB de memòria + fenotip T variable. Defecte genètic conegut en 10%



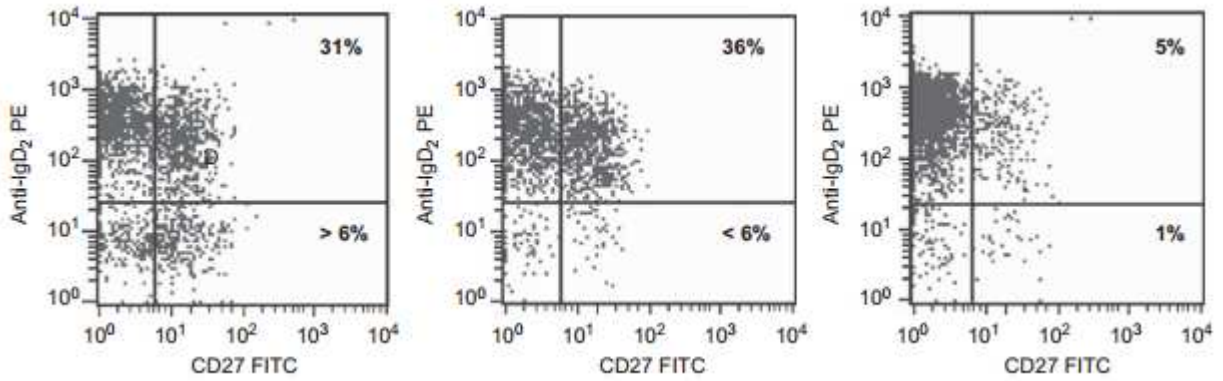
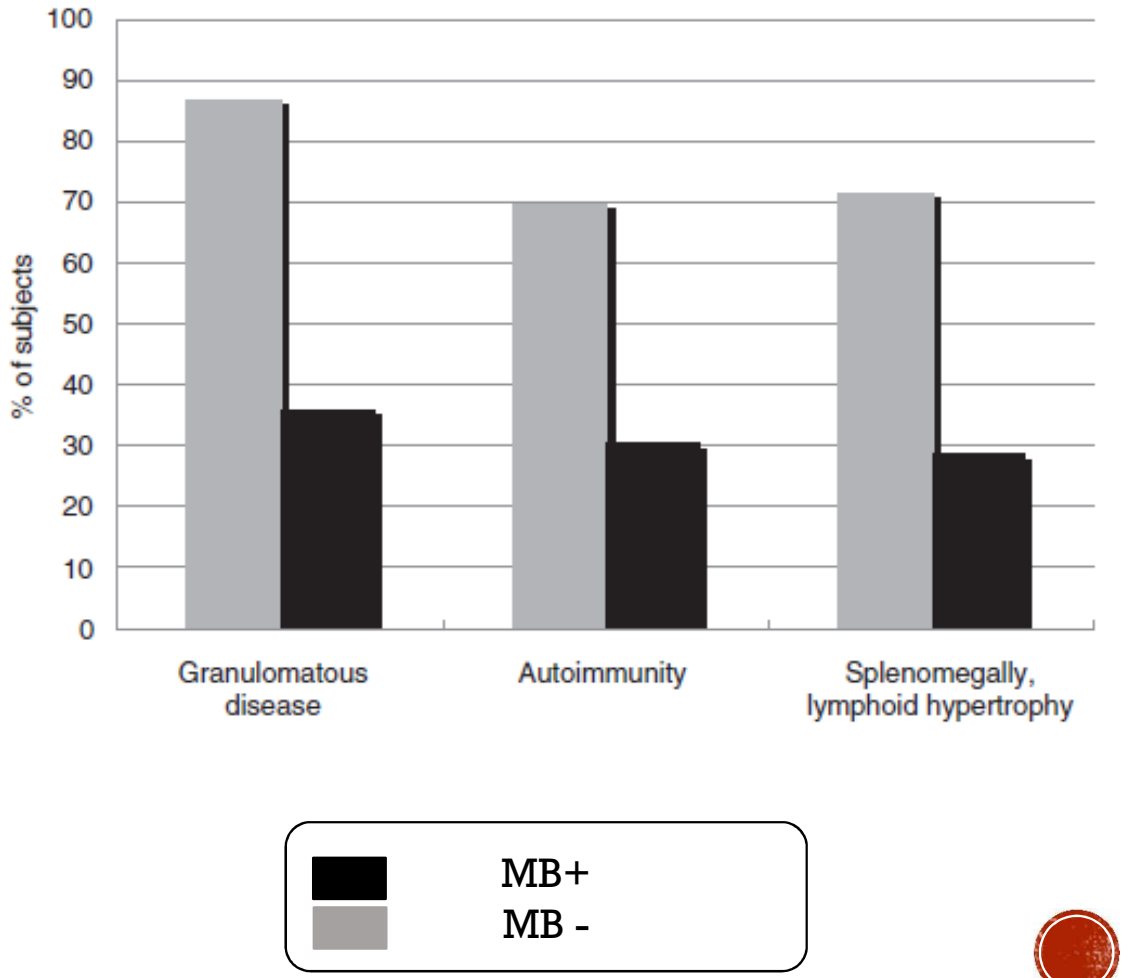


Table 3. Autoimmune conditions in common variable immune deficiency (CVID).

Condition	%
Immune thrombocytopenia	34
Evans syndrome	12
Autoimmune haemolytic anaemia	10
Rheumatoid arthritis	7
Anti-IgA	5
Systemic lupus erythematosus	4
Alopecia	3
Diabetes mellitus	3
Inflammatory bowel disease	3
Pernicious anaemia	3
Myasthenia gravid	3
Neutropenia	3
Primary biliary cirrhosis	3
Immune urticaria	3
Anti-cardiolipin	2
Juvenile rheumatoid arthritis	2
Uveitis	2
Vasculitis	2
Lichen planus	1
Thyroiditis	1
Vitiligo	1

IgA: immunoglobulin A.



CAS CLÍNIC EXEMPLE 3: TOS, EXPECTORACIÓ, PSORIASI I ANÈMIA HEMOLÍTICA

Home de 32 anys d'edat que consulta a urgències per **tos i expectoració**.

Quadre de tos amb expectoració verdosa de 8 dies d'evolució amb cefalea de predomini frontal i febre de 38,8ºC en les primeres 24h. Rep amoxicil·lina i paracetamol, sense millora clínica.
48 hores prèvies a acudir a urgències, presenta **orina rosada**.
Asimptomàtic, nega clínica acompanyant.

Antecedents patològics

-**Psoriasis** diagnòstic als 18 anys. Tractament tòpic esporàdic.

-**Plaquetopènia.** Xifres habituals de >81000/mm3. Troballa casual als 19 anys. Ecografia abdominal: esplenomegàlia homogènia. (VIH, ANAs IgG, IgM anticardiolipina i Ac antiplaquetars: negatius).

- Estudiat als 23 anys por microadenopaties laterocervicals.

- Quadres **de tos i expectoració de presentació anual des de fa 5 anys**. Habitualment requereix tractament antibiòtic. Dos d'ells orientats com a pneumònia adquirida a la comunitat, mai ha requerit ingrés hospitalari.

- **Sinusitis de repetició**.

- No diarrea cronica. No candidiasi oral. Varicel·la fa 2 anys.

- Interrogatori dirigit a hemòlisi: Episodi d'orina fosca (2010). Mai colúria en relació a esforç físic, ni ingesta de faves.

Proves complementàries

- Analítica: glucosa 93, urea 37, creatinina 0.7, CT 137, HDL 32, LDL 80, TG 124, AST 16, ALT 10, **FA 71**, GGT 21, Na 141, K 3.5, Cl 103, ferro 202**, BT 4.10**, BD 0,59, proteïnes 5.5, albúmina 3.8, **ferritina 748**, PCR 30/07, **Hg 8.4**, Hto 25.1, normo-normo, **plaquetes 116.000,** leucòcits 5.800 **reticulòcits 18 0/oo.VSG 23 Haptoglobina 49 i 17 LDH 509.**
- Coombs directo negatiu.

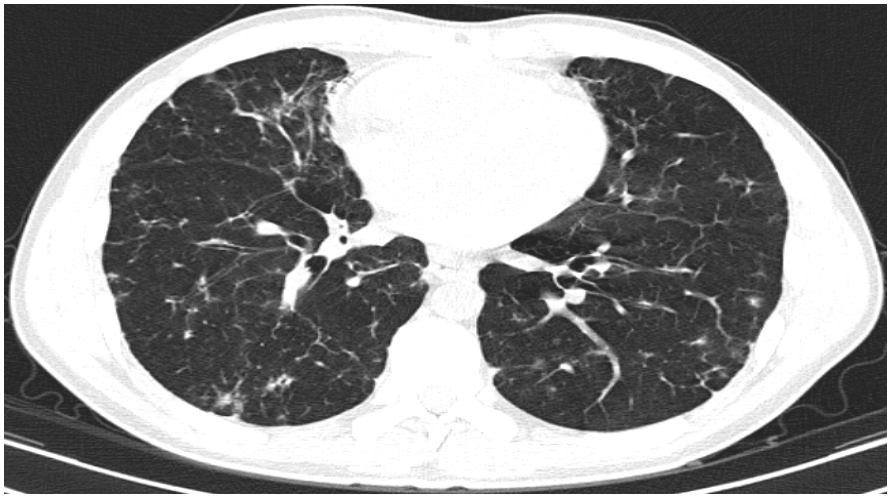
Sediment d'orina: sense alteracions. Tira reactiva d'orina : presència d'hemoglobina ++.

Cultiu d'esput: (Gram Grado 5 M-W) *Haemophillus influenza* no productor de beta-lactamasa.

Proves funcionals respiratòries: Espirometria i volums pulmonars normals. Prova broncodil·latadora negativa. Moderada disminució de la difusió.

Aspirat de moll d'os: Medul·la òssia reactiva amb hiperplàsia de sèrie roja.

Proves complementàries



TCAR tòrax:

Bronquièctasis i bronquiolèctasis que predominen a camps mitjos i inferiors pulmonars, associats a ocupacions bronquials i a opacitats nodulillars mal delimitades, amb distribució centrlobulillar i àrees en vidre esmerilat i consolidació. Engruiximent de septes inter i intralobulillars de predomini a camps inferiors amb nòduls subpleurals. Múltiples adenopaties mediastíniques de mida petita i aspecte reactiu. Mínima banda de 8 mm de líquid pericàrdic a nivell basal. Esplenomegàlia visualitzada parcialment (145 mm de diámetre AP).

Evolució clínica

- Morfologia eritrocitària: anisocitosi, descarta esquistòcits. Crioaglutinines negatives. HBsAg i ac. VHC, Ag p.24+ac VIH (ELISA) negatius.

- Autoimmunitat: ANA, ANCA, fc.reumatoide negatius. CH50 elevat (70)

- Immunofenotipat per a Hemoglobinúria Paroxística Nocturna: negatiu (a hematies, neutròfils i monòcits)

- **Dosificació d'immunoglobulines: Ig A 12 mg/dl, IgG 181 mg/dl i IgM 11 mg/dl.**

- Subpoblacions limfocitàries: limfòcits totals 760/mm3. CD3+ 82,8%, CD19 + 9,1%, CD4+ 252/mm3 (35,5%) CD8+ 315/mm3 (44,3%), CD4/CD8 0,80, CD56 + 15%.

Orientació diagnòstica

-IMMUNODEFICIÈNCIA VARIABLE COMUNA

- BRONQUIÈCTASIS- BRONQUIOLÈCTASIS

- MALALTIA INTERSTICIAL PULMONAR

-TRAQUEOBRONQUITIS PURULENTA PER *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

-SINUSITIS DE REPETICIÓ /PÒLIPOS NASALS INFLAMATORIS

INESPECÍFICS EXTIRPATS

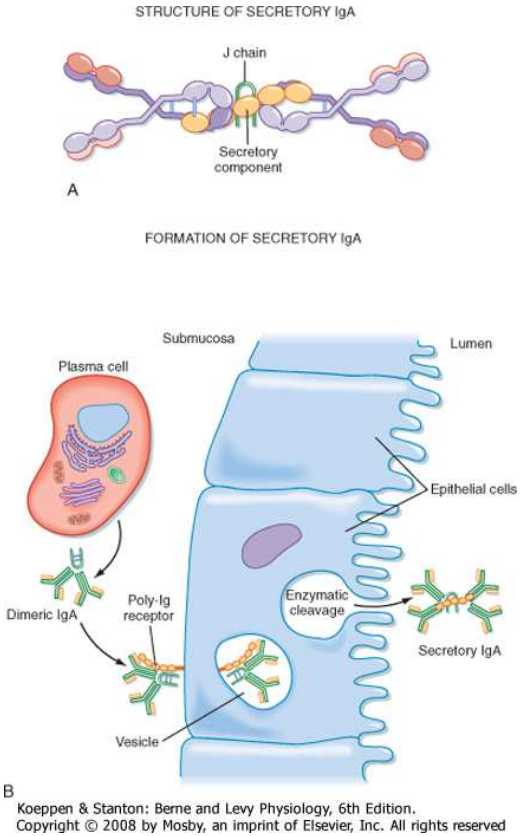
-ANÈMIA HEMOLÍTICA PENDENT DE FILIAR

-PLAQUETOPÈNIA PERIFÈRICA

- PSORIASI

IDP I AUTOIMMUNITAT

- Síndromes freqüentment associades a autoimmunitat:
  - **DSIgA**: Dèficit selectiu d'immunoglobulina A.
  - Defecte de clearence immunomediat a mucoses.
  - IDP més freqüent. 1/500 a caucàsics.
  - Autoimmunitat en 7-36% dels casos: LES (1-5%), AR (2-4%). celiaquia (10-20%)
  - Altres manifestacions AI: citopènies AI, tiroïditis, DMID, miastènia gravis,... → PTI en 1/200 pacients amb DSIgA.
  - Causa genètica desconeguda. Comparteix mecanismes amb IDCV.



IDP I AUTOIMMUNITAT

- Síndromes freqüentment associades a autoimmunitat:
  - Defectes de la via del complement: habitualment C2-C4
  - Defecte de clearence immunomediat.
  - Important incidència LES: 90% a C1q-def, 75% a C4-def complet, 50-60% a C1r o s-def i 10-30% a C2-def homozigots
  - La forma més freqüent és el dèficit de C2 (1/10.000-30.000 habitants)

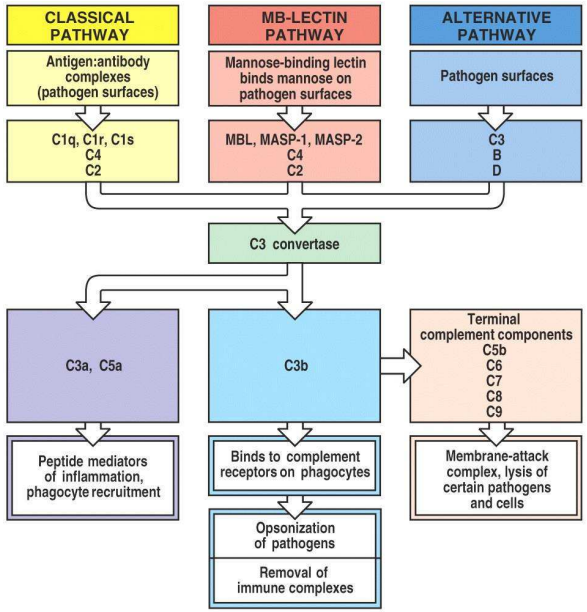


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

IDP I AUTOIMMUNITAT

- Altres IDP que poden associar autoimmunitat:
  - Immunodeficiència combinada greu / Omenn
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
  - Síndrome d'hiperIgM
  - Agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X
  - Delecció 22q11

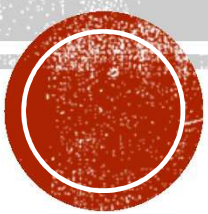
Table 2
Manifestations of proven or suspected autoimmune mechanism associated with genetic defects responsible for hyper-IgM syndrome

Autoimmune manifestations	Genetic defects	References
Autoimmune haemolytic anemia	X-linked HIGM	[38]
	AID deficiency	[39]
	NEMO deficiency	[40]
Idiopathic thrombocytopenic purpura	AID deficiency	[39]
Chronic neutropenia	X-linked HIGM	[38]
Polyarthritis	X-linked HIGM	[38]
	AID deficiency	[39]
	NEMO deficiency	[40]
Inflammatory bowel disease	X-linked HIGM	[38]
	AID deficiency	[39]
	NEMO deficiency	[40]
Hashimoto's thyroiditis	X-linked HIGM	[38]
Type 1 diabetes mellitus	AID deficiency	[39]
Autoimmune hepatitis	AID deficiency	[39]
Chronic uveitis	AID deficiency	[39]

AID: activation induced cytidine deaminase; HIGM: hyper-IgM syndrome; NEMO: NF-κB essential modulator.

Fotografia autoritzada pels responsables legals del menor

CAS CLÍNIC EXEMPLE 1: ANÈMIA HEMOLÍTICA AUTOIMMUNE, ESPLENOMEGÀLIA I EXANTEMA



- Nen de 9 m d'edat que ingresa per:

- Palidesa cutània extrema
- Somnolència
- Esplenomegàlia 3-4 cm.

AF

- Pares sans no consanguinis. 1 avortament espontani en el 1° T.
- Germà de 6 anys, sà.

AP

- Perinatal: RNAT, PN: 3240 gr, Apgar 9/10, desenvolupament pondoestatural i psicomotor adequats a la seva edat.
- No antecedents de interès. No ingresos previs.

EF

- Palidesa mucocutània, taquicàrdia, buf sistòlic i vora hepàtica. Colúria. Tendència a la somnolència.

PROVES COMPLEMENTÀRIES

Hemograma: Hb: 4,5 g/dl, VCM: 102,9 fL, ADE: 29,4%.
Leucòcits: 34.370 (N: 21.500, L: 6.630, Mo: 1500, Eo: 2640).
Plaquetes: 1.049.000

→ Anèmia

Reticulòcits: 33.3% (480.000)

→ Regenerativa, perifèrica

Bioquímica: BT: 2,48 mg/dl (BD: 0,95 mg/dl).

→ Hemolítica

Test Coombs directe: POSITIU (IgG i complement).

→ Autoimmune, Ac calents

Hipergammaglobulinèmia: IgG 1055 mg/dl; IgA 54 mg/dl; IgM 236 mg/dl.

Altres proves →

- Serologies infeccioses: negatives.
- **LDH: 1389 U/l**
- Ferritina: 245 ng/ml
- Trasferrina: 265 ng/ml
- A. Fòlic: 14,2 ng/ml

Ingrés (9 m)
Urbason iv

Necessitat transfusió cada 4 dies

Dia + 18:
Febre sense focus + Hb 2 g/dl
Ingrés a UCIP
Colestasi

Necessitat transfusió cada 48 hores

Dia + 50 (11 m)
- Hepatomegàlia
- >> esplenomegàlia
- Adenopaties
- **Exantema cutani**
- Tx cada 24-48 h

Dia + 60:
Febre + **>>> exantema**
Canvi MMF per sirolimus

Dia + 5
IGIV, (1 gr/kg) dosi única

Dia + 8
IGIV (2 gr/kg) en 5 dies

Dia + 22
Dexametasona
STOP Urbason

Díi + 30
Rituximab (5 cicles)

Dia + 51
Ciclosporina
Micofenolato

TRASLLAT HUVH
per no millora + sospita d'IDP

- A Hospital Universitari Vall d'Hebron:
  - Clínicament…
    - 14 mesos edat.
    - HTA farmacològica, eritrodèrmia amb pruïja important, colestasi i hipertransaminasèmia, síndrome d'activació macrofàgica i hemólisi.
    - En tractament amb sirólimus i prednisona.

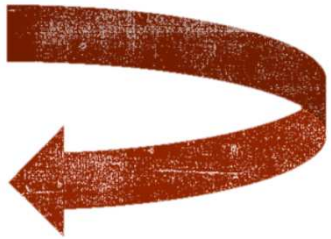
- Proves complementàries:
  - **Rx tórax:** absència de timus.
  - **Hemograma:** Hb: 10,4 g/dl, leucòcits: 6000/mm3 (N: 4700, limfòcits: 600, Eo: 400).
  - **Subpoblacions:** CD3: 95% (3.391), CD4: 60% (2142), CD8: 32% (1424), índex CD4/CD8: 1,9; CD19 i CD 20: 0% (després de RITUXIMAB), NK: 5% (178).
  - **IgE:** 126 U/ml.
  - **Bx cutània:** compatible amb dermatitis psoriasiforme.
  - **Autoanticossos, estudi hormonal:** normal.
  - **Estudi anèmia:** Ferritina 5626 ng/ml, Vit B 12: 1282 pg/ml.
  - **Estudi nutricional:** Triglicèrids: 482 mg/dl, Col: 204 mg/dl

DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

Malaltia	A favor	En contra
Dermatològic: **- Histiocitosi** **- Linfoma cutáni T**	Clínica cutània	- Bx cutània no compatible - No casos a pediatria (Sd Sezary)
Malaltia empelt contra hoste (matern o post-tranfusional)	- Clínica cutània - Hepatoesplenomegàlia - Limfadenopaties - Múltiples transfusions - Expressió HLA-DR CD4: 58% i CD8: 87%	- No eosinofília - No quimerisme XX/XY ni transfusional.
Endocrinològic: **Síndrome d'IPEX**	- Sexe masculí - Clínica cutània - Biòpsia compatible amb dermatitis psoriasiforme - Citopènies autoimmunes - Hipertransaminasèmia	- No clínica endocrinològica ni enteritis no infecciosa. - No eosinofília - FOXP3 i CD25 normals

Malaltia	A favor	En contra
Inmunològic: **ALPS**	- Limfoproliferació - Autoimmunitat (citopènias-cutànies) - Hipergammaglobulinèmia	- No cèlul·les dobles negatives - No mutacions a gen FAS o KRAS. - No alteració apoptosi *in vitro*.
Linfohistiocitosi Hemofagocítica (HLH)	- C: Hepato-esplenomegàlia - L: Citopènies, hiperTG i hipofibrinogenèmia, ferritina >500 ng/ml. - Dades compatibles amb hemofagocitosi a aspirat medul·lar i gangli.	- Afectació cutània - CD25s < 2400 U/L - Funció citotòxica NK i estudi de degranulació normal. - Expresió de perforines a CD8 i NK normal.
IDCG tipus Omenn	- Eritrodèrmia, adenopaties, hepatoesplenomegàlia. - Absència timus a Rx - CD45RO + en 90% LT. - No limfòcits B (x rituximab?) - PMA + ionomicina disminuida i anti-CD3 molt disminuida	- Bx pell: dermatitis psoriasiforme. - Hipergammaglobulinèmia - IgE normal - Limfòcits T normals. - Proliferació PHA, PHA+IL2, IL2 i anti-CD3+IL2 normal.

Estudi mutacional RAG 1 i RAG 2 → Mutació RAG-1

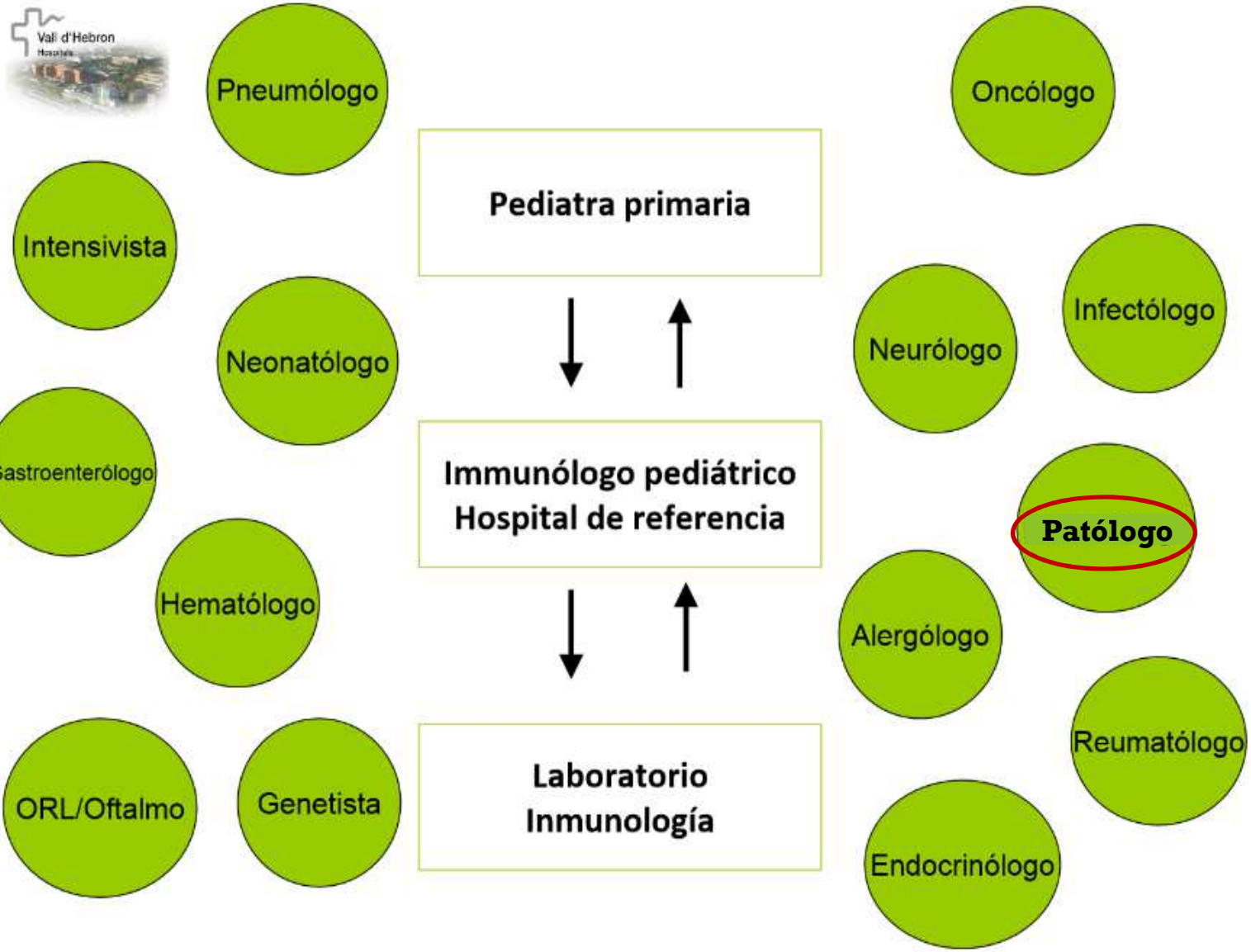


Síndrome d'Omenn

Tractament
- TPH → Muy favorable

Evolució
- Molt bona. Desaparició alteracions cutànies.

26


Vall d'Hebron
Pneumólogo
Oncólogo
Intensivista
Pediatra primaria
Neonatólogo
Neurólogo
Infectólogo
Gastroenterólogo
Immunólogo pediátrico
Hospital de referencia
Patólogo
Hematólogo
Alergólogo
Reumatólogo
ORL/Oftalmo
Genetista
Laboratorio
Inmunología
Endocrinólogo

Take-home messages

- More than one hundred primary immune deficiencies (PID) have been identified so far.
- The incidence of autoimmune diseases is increased in patients with PID.
- APECED, autoimmune lymphoproliferative syndrome and IPEX syndrome are defined by the occurrence of autoimmune diseases.
- Several other PID, including common variable immunodeficiency, Good syndrome and hyper-IgM syndrome, are associated with a wide range of autoimmune manifestations.
- Autoimmune cytopenias, particularly autoimmune haemolytic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura are frequently encountered in PID patients.
- Susceptibility to systemic lupus erythematosus is increased in patients with classical pathway complement components deficiencies.