Vall d'Hebron
Hospital

PROTOCOL D'ACTUACIÓ DAVANT SOSPITA D'IMMUNODEFICIÈNCIA PRIMARIA EN PACIENT AMB MANIFESTACIONS GASTROINTESTINALS

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

Unitat de Gastroenterologia Pediàtrica

SERVEI DE PEDIATRIA

Hospital Universitari de la Vall d'Hebron

Gener de 2017

Institut Català de la Salut

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

AUTOR/S:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Cabello	Ruiz	Vanessa	Facultatiu Especialista	Gastroenterologia pediàtrica
Álvarez	Beltran	Marina	Facultatiu Especialista	Gastroenterologia pediàtrica
Segarra	Canton	Óscar	Cap de secció	Gastroenterologia pediàtrica
Franco	Jarava	Clara	Facultatiu Especialista	Servei d'Immunologia
Hernández	González	Manuel	Cap de Servei	Servei d'Immunologia
Garcia	Prat	Marina	Investigadora Pre-doctoral	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Martín	Nalda	Andrea	Facultatiu Especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Soler	Palacín	Pere	Cap de secció	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

BREU RESUM DEL CONTINGUT:

Protocol d'actuació per descartar una immunodeficiència primària en pacients amb enteropatia greu de 0 a 6 anys (o més de 6 anys si tenen altres factors de risc).

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat prevista de revisió: cada 3 anys o en cas d'aparició de novetats significatives en aquest camp.

REVISIÓ	REVISAT PER	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
1	MGP	21/12/2016	Realització del document	PSP	

1. JUSTIFICACIÓ.

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) com la colitis ulcerosa (CU) o la malaltia de Crohn (MC) són malalties cròniques i recurrents, caracteritzades per dolor abdominal, diarrea, sagnat i mala absorció. La MII s'ha considerat un estat hiperinflamatòri ateses les interaccions alterades entre el sistema immunitari i la flora bacteriana de l'intestí del comensal. No obstant això, hi ha proves que la MC pot estar causada per una disminució de l'alliberament de citoquines pro-inflamatòries i d'un deteriorament de la resposta inflamatòria aguda, la qual cosa suggereix que la MII podria ser una immunodeficiència en comptes d'una reacció inflamatòria excessiva. Aquesta teoria ha estat recolzada per observacions en pacients amb immunodeficiències primàries, com la síndrome de Wiskott-Aldrich o l'IPEX (Immunodisregulació, poliendocrinopatia, enteropatia, lligat al cromosoma X). Per contra, els defectes en la down-regulació antiinflamatòria de la resposta immunitària, com s'ha observat en pacients amb defectes mendelians a la via de senyalització de la IL-10, donen suport a la teoria de la hiperinflamació.

És especialment important el despistatge d'IDP en els casos de very early onset inflammatory bowel disease (VEO-IBD) que afecten a nens de 0 a 2 anys d'edat on la incidència de defectes monogènics associats a IDP és major. Aquests defectes genètics poden alterar la funció de la barrera epitelial intestinal o afectar la immunitat innata i/o adaptativa.

És per això que, mitjançant un algoritme de proves de laboratori concretes, hem de ser capaços de diferenciar aquestes dues entitats, ja que en dependrà el seu tractament i pronòstic.

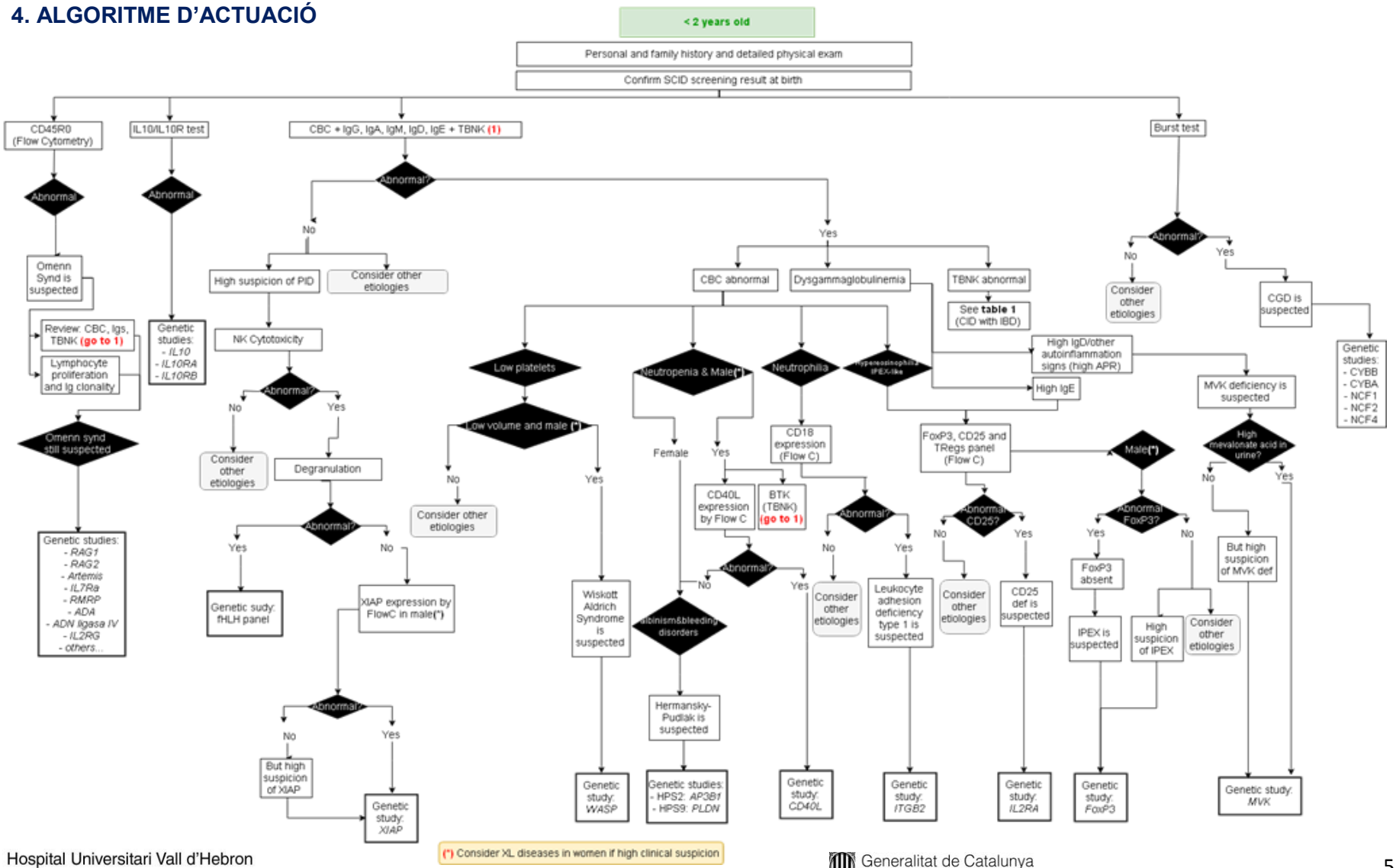
2. OBJECTIU.

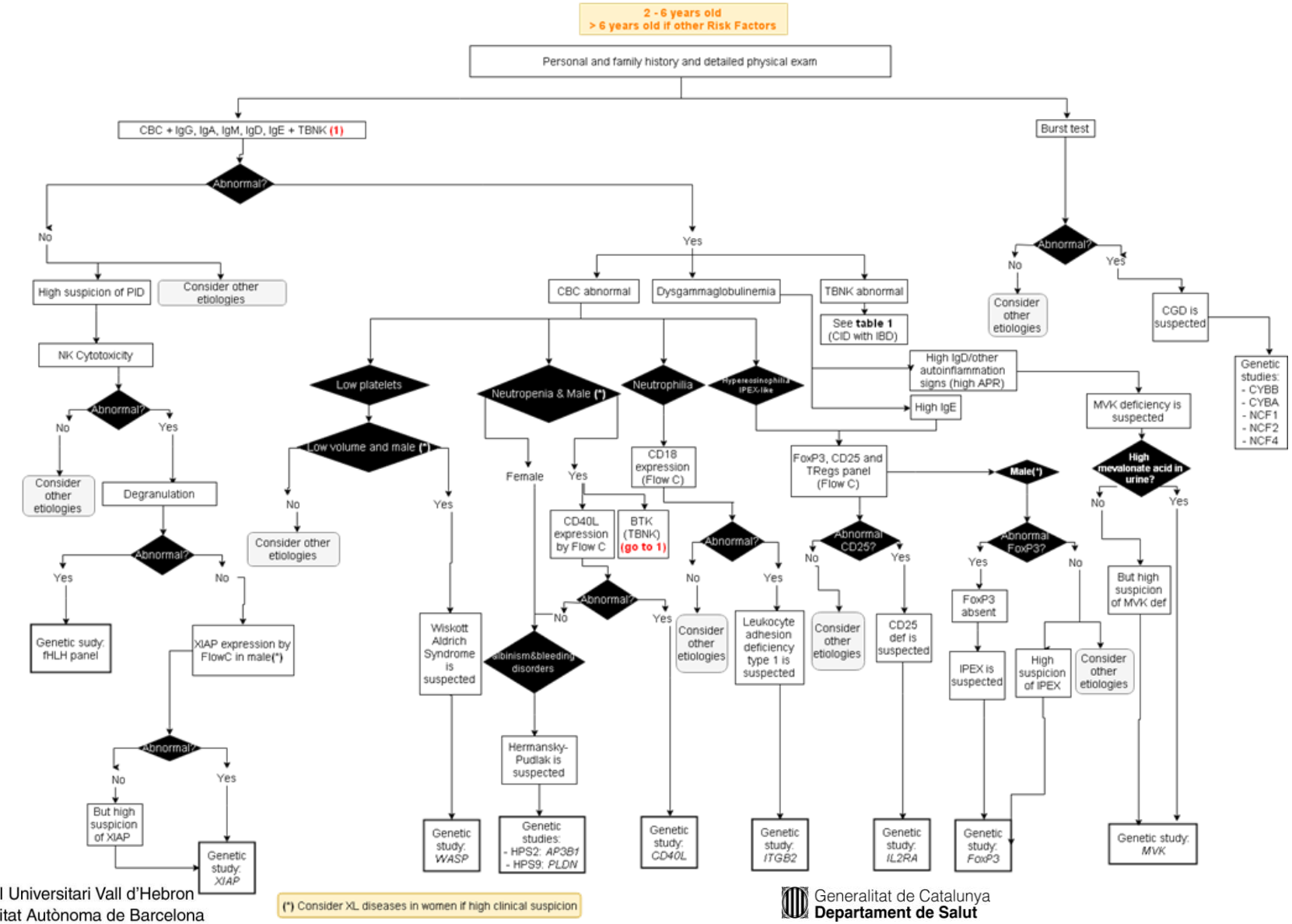
Detecció de defectes monogènics associats a IDP com a causa d'enteropatia greu o amb mala resposta al tractament a pediatria mitjançant la utilització d'un algoritme diagnòstic creat específicament.

3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ.

Pacients de 0 a 6 anys d'edat (o més de 6 anys si tenen altres factors de risc com múltiples familiars afectes, presència de consanguinitat a la família, falta de resposta al tractament, o tenir altra clínica associada) atesos per estudi d'enteropatia greu a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

4. ALGORITME D'ACTUACIÓ




2 - 6 years old
> 6 years old if other Risk Factors
Personal and family history and detailed physical exam
CBC + IgG, IgA, IgM, IgD, IgE + TBNK (1)
Burst test
Abnormal?
No
Yes
High suspicion of PID
Consider other etiologies
NK Cytotoxicity
Degranulation
Genetic sudy: fHLH panel
XIAP expression by FlowC in male(*)
But high suspicion of XIAP
Genetic study: XIAP
CBC abnormal
Dysgammaglobulinemia
TBNK abnormal
See table 1 (CID with IBD)
High IgD/other autoinflammation signs (high APR)
High IgE
Low platelets
Low volume and male (*)
Wiskott Aldrich Syndrome is suspected
Genetic study: WASP
Neutropenia & Male (*)
Female
Albinism&bleeding disorders
Hermansky-Pudlak is suspected
Genetic studies: - HPS2: AP3B1 - HPS9: PLDN
Neutrophilia
CD18 expression (Flow C)
CD40L expression by Flow C
BTK (TBNK) (go to 1)
Genetic study: CD40L
Leukocyte adhesion deficiency type 1 is suspected
Genetic study: ITGB2
FoxP3, CD25 and TRegs panel (Flow C)
Abnormal CD25?
CD25 def is suspected
Genetic study: IL2RA
Male(*)
Abnormal FoxP3?
FoxP3 absent
IPEX is suspected
High suspicion of IPEX
Genetic study: FoxP3
CGD is suspected
Genetic studies: - CYBB - CYBA - NCF1 - NCF2 - NCF4
MVK deficiency is suspected
High mevalonate acid in urine?
But high suspicion of MVK def
Genetic study: MVK
(*) Consider XL diseases in women if high clinical suspicion

5. BIBLIOGRAFIA.

[1] Avitzur Y, et al. Mutations in Tetratricopeptide Repeat Domain 7A Result in a Severe Form of Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2014 Apr; 146(4): 1028–1039.

[2] Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. World J Gastroenterol. 2015 Nov 21; 21(43): 12296–12310.

[3] Boztug K, Klein C. Novel genetic etiologies of severe congenital neutropenia. Curr Opin Immunol. 2009 Oct;21(5):472-80.

[4] Glocker EO et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. N Engl J Med. 2009 Nov 19;361(21):2033-45.

[5] Saleh M, Elson CO. Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialog. Immunity. 2011 Mar 25;34(3):293-302.

[6] Shouval DS et al. Interleukin 10 receptor signaling: master regulator of intestinal mucosal homeostasis in mice and humans. Adv Immunol. 2014;122:177-210.

[7] Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. Nat Rev Immunol. 2006 Jan;6(1):9-20.

[8] Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. Gut. 2013 Dec;62(12):1795-805

No es garanteix la validesa d'aquest document un cop imprès. La versió vigent està disponible en format electrònic al servidor.

6. ANNEXOS.

Taula 1: Defectes d'Immunodeficiència Combinada associats a Malaltia Inflamatòria Intestinal

Genetic defect	Immunoglobulins	T	B	Others	Lab Test
CD40L	Low IgG, IgA Normal/High IgM		No CS		CD40L induction
CD40	Low IgG, IgA Normal/High IgM		No CS		CD40 expression
LCK (RARE)	Normal IgG, A High IgM	Low CD4	N	Low Treg Low TCR response (anti-CD3)	Genetics
MHC-II (RARE)	Normal/Low	Low CD4	N		HLA-DR
ICOS (CVID)	Low		N		Genetics
IL-21	Low IgG	N	L	Proliferation N/L	Genetics
LRBA (CVID)	Low IgG, IgA	N/L CD4	N/L		Genetics
DOCK8 (HIES AR) (RARE)	Low IgM, High IgE	L	L	Low NK Low Treg Low Bmem	Proliferation Genetics
Omenn Syndrome (*DCLRE1C*)	Low IgG, A, M High IgE	N	N/L		CD45Ra/Ro

No es garanteix la validesa d'aquest document un cop imprès. La versió vigent està disponible en format electrònic al servidor.

Taula 2: Avaluació genètica per malalties gastrointestinals (Gens inclosos al panell 2 de Trusight)

Gastrointestinal Genetic Panel		Primary Immunodeficiency Diseases Genetic Panel				
Congenital Diarrhoea	Malabsortion	CVID	CGD	Autoinflammatory diseases	OTHERS	
Neurog3	LCT	ICOS	CYBA	MEFV	IL10	FOXP3
EPCAM	SI	CD40	CYBB	MV	IL10RA	IL2RA
SPINT2	SLC5A1	CD40L	NCF1	PLCG2	IL10RB	STAT1
TTC37	SLC2A2	TNFRSF13C (BAFFR)	NCF2		XIAP	STAT3
SLC26A3	SLC7A7	TNFSF13B (BAFF)	NCF4		IL21	STAT5B
SLC39A4	SLC10A2	TNFRSF13B (TACI)	SLC37A4		IKBKG	CTLA4
DGAT1	TMPRSS15	CD19	ITGB2		ADAM17	ITCH
PCSK1	PRSS1		GUCY2C		NOD2	DOCK8
	MTTP				IL21R	WAS
	APOB					
	SAR1B					
	SLC5A1					

No es garanteix la validesa d'aquest document un cop imprès. La versió vigent està disponible en format electrònic al servidor.