



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

AUTOIMMUNITET VID PID

Olov Ekwall

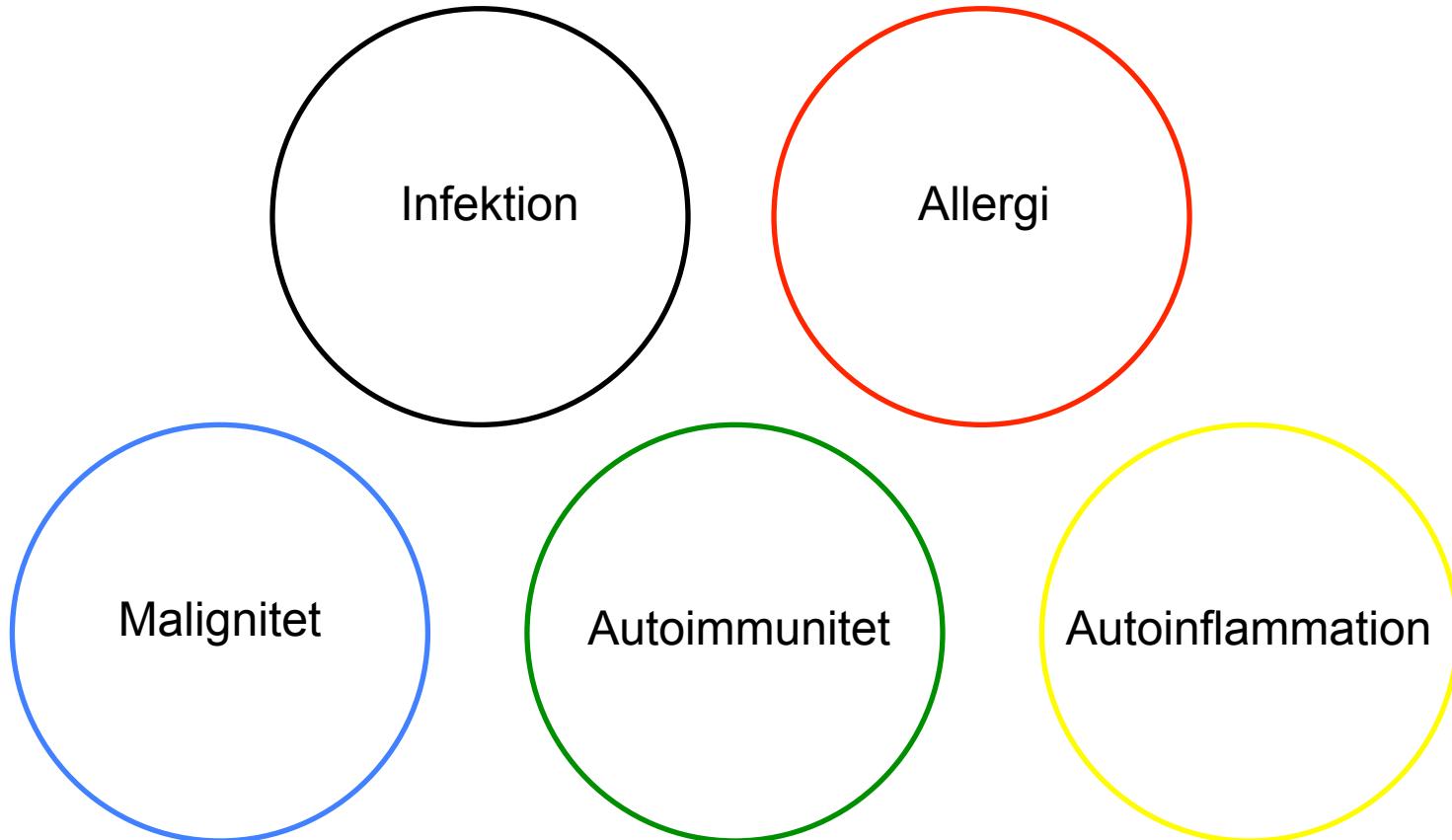
Avd Pediatrik, Sahlgrenska Akademin

Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus

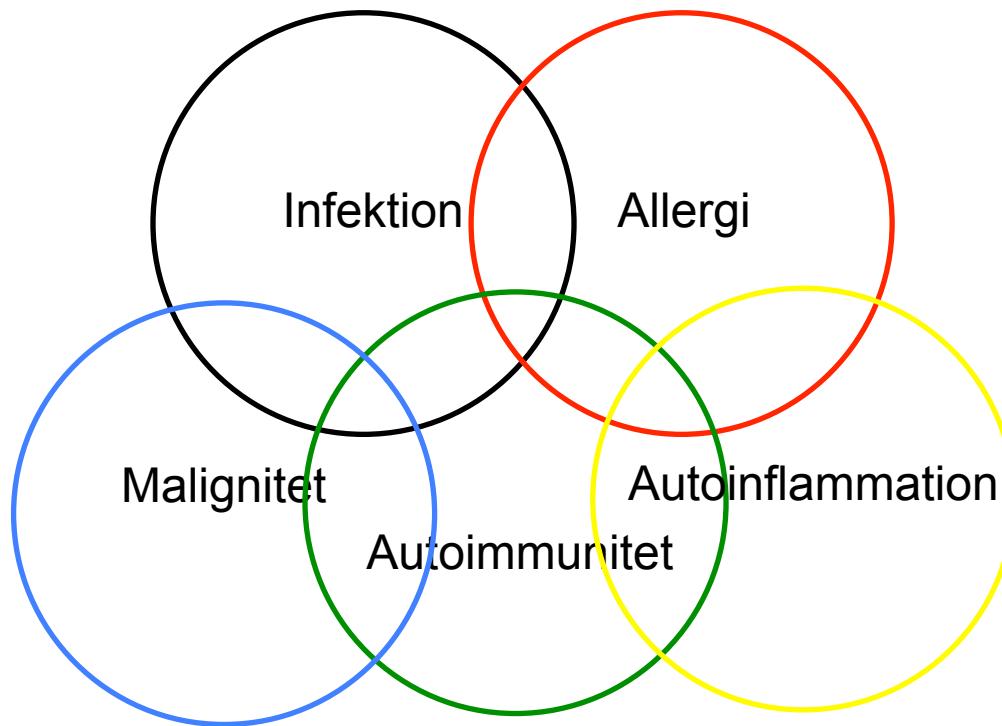
Göteborg

olov.ekwall@gu.se

Principiella symtom vid PID



Principiella symtom vid PID



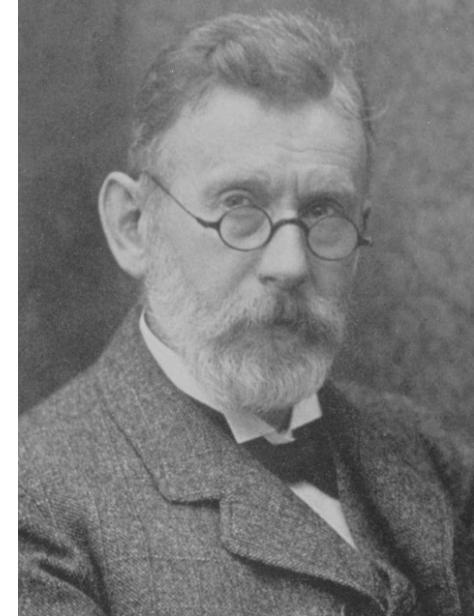
Översikt PID och autoimmunitet

		Primary immuno-deficiency	Complement												B-cell			Complex ^b				
			T-cell	APECED	Omen syndrome	C1q def.	C1t/s def.	C4 def.	C2 def.	C3 def.	MBL def.	C4A*Q0 due to AH8.1	C4A*Q0 - exon 29 mutation	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.	sp.			1–3	0–1					
		Vasculitis	2–3					sp.	sp.					sp.			1–2		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	1–4	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	>60 ^c		1		25		sp.	
	Endocrine	Type 1 DM	73	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						
		Penicurious anaemia		13–15													1–9	1–2				
		Alopecia		32–37													2–4					sp.
		Vitiligo		8–15													0–13	1–4				
	Other autoimmune skin disease	62		100											1–3							
Total	Autoimmune prevalence (%)	100	~100	100	93	60–66	90	32–33	>10	Rare	Rare	Rare	Rare	>80	20	21–25	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	



Vad är autoimmunitet?

- "Horror autotoxicus", Paul Ehrlich, ca 1900
- Autoimmunitet – förvärvade immunsystemet
- Autoinflammation – medfödda immunsystemet
- Evolutionen drivits av en patogenrik omgivning
- Slumpmässig generation av närmast oändligt variabla T- och B-cellsreceptorer
- Toleransmekanismer för att kompensera och skydda mot autoimmunitet – centrala och perifera

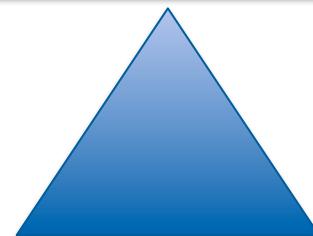


Balans mellan immunreaktivitet och tolerans

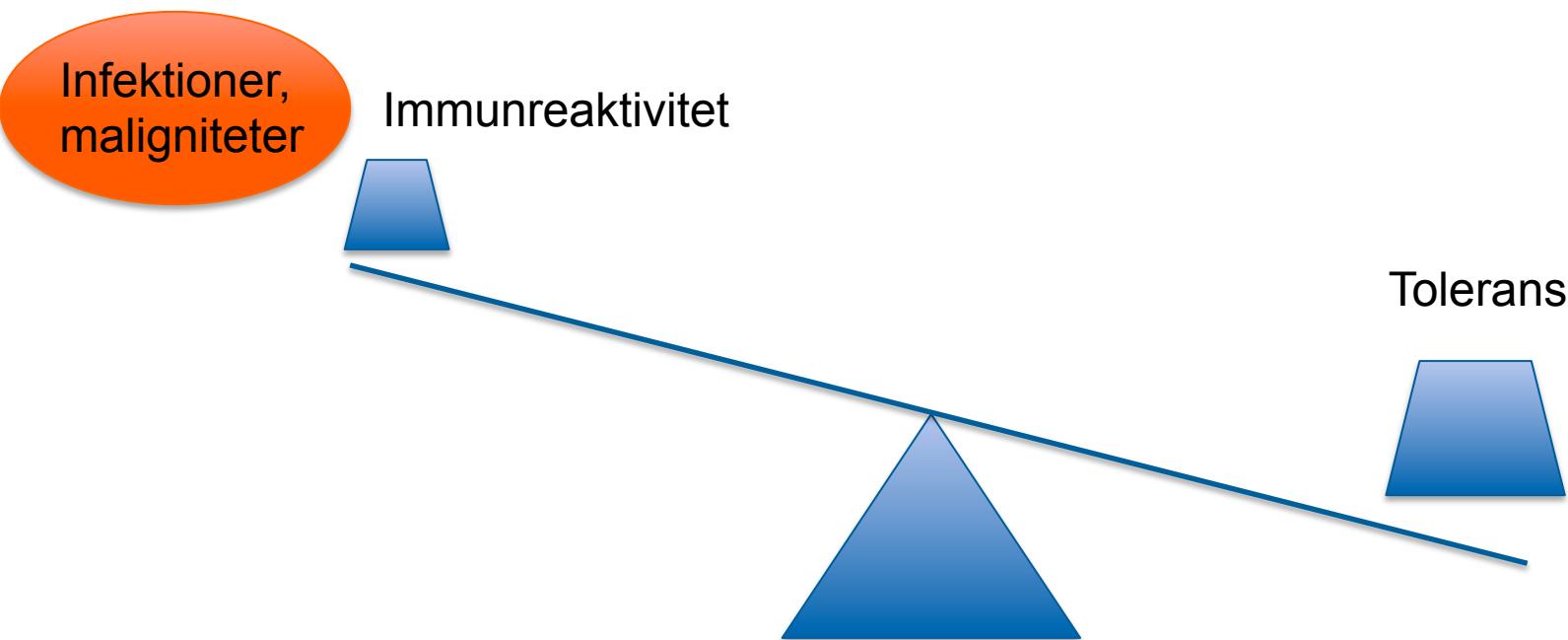
Immunreaktivitet



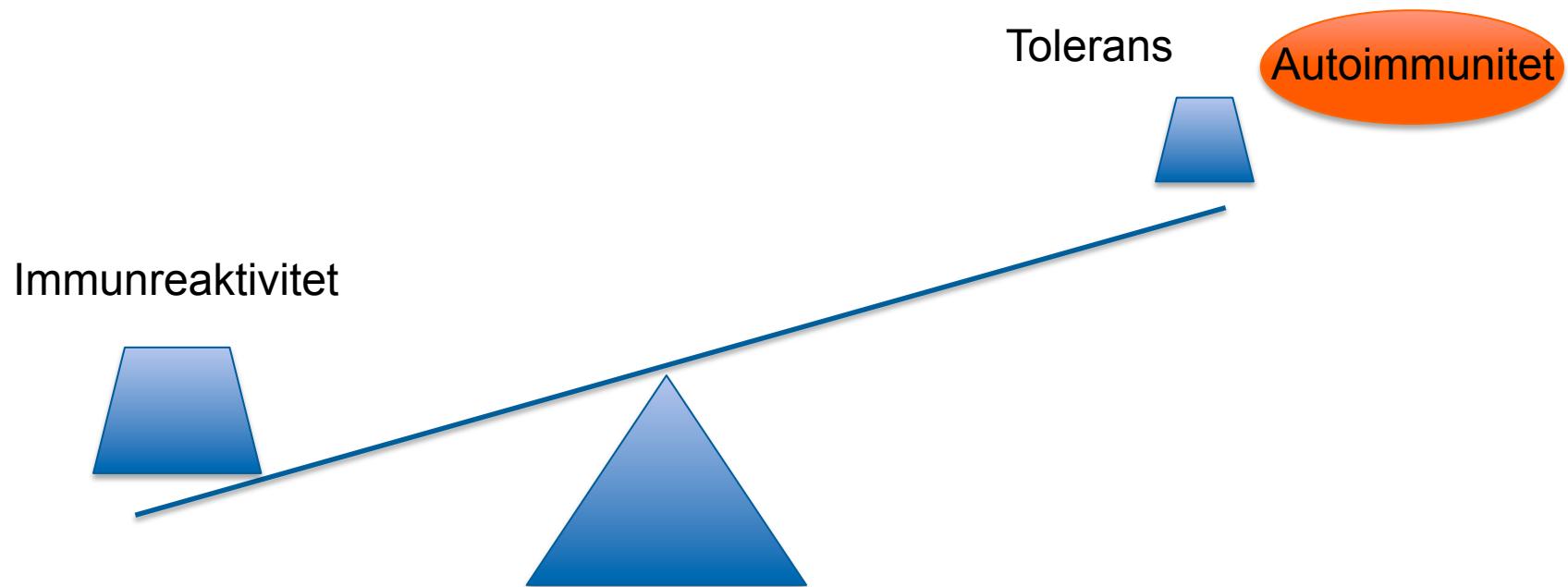
Tolerans



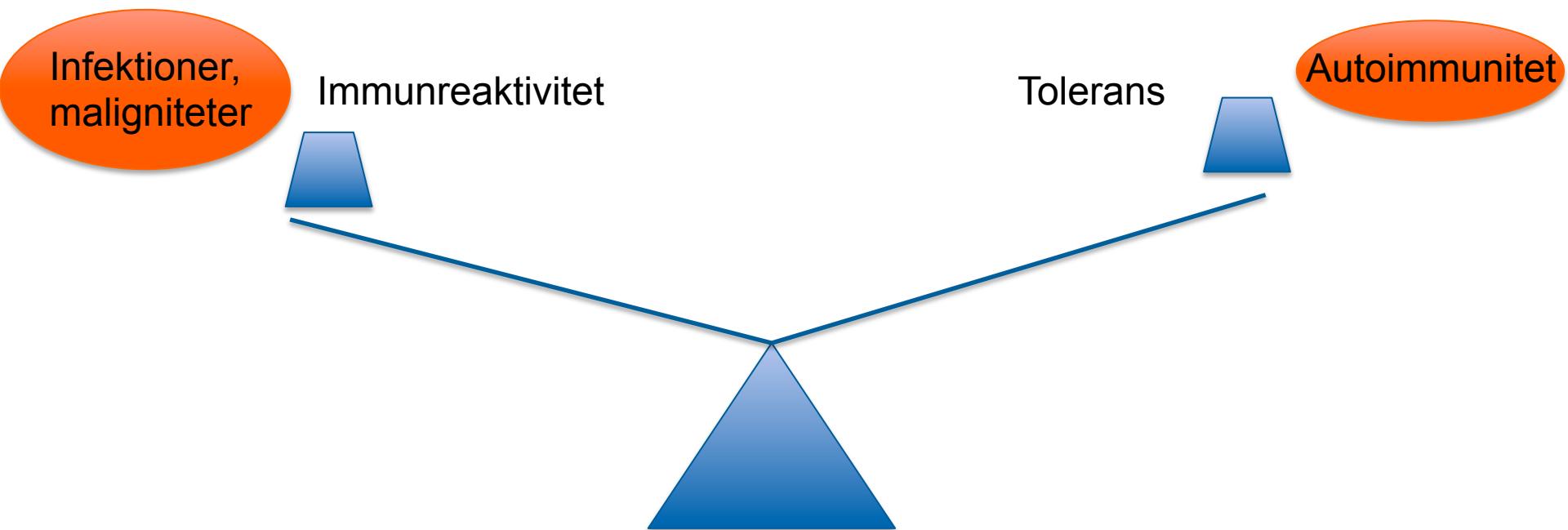
Balans mellan immunreaktivitet och tolerans



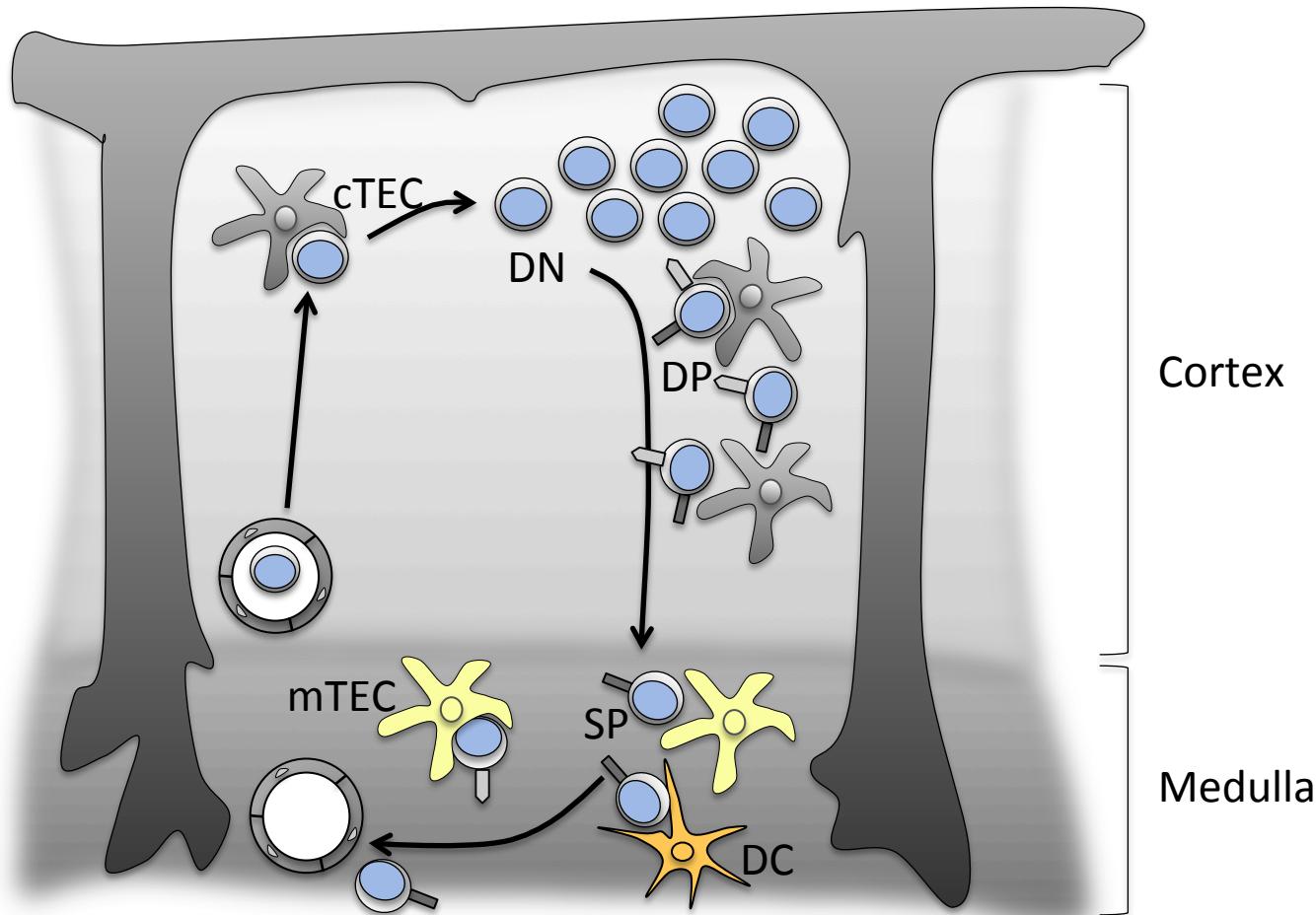
Balans mellan immunreaktivitet och tolerans



Balans mellan immunreaktivitet och tolerans

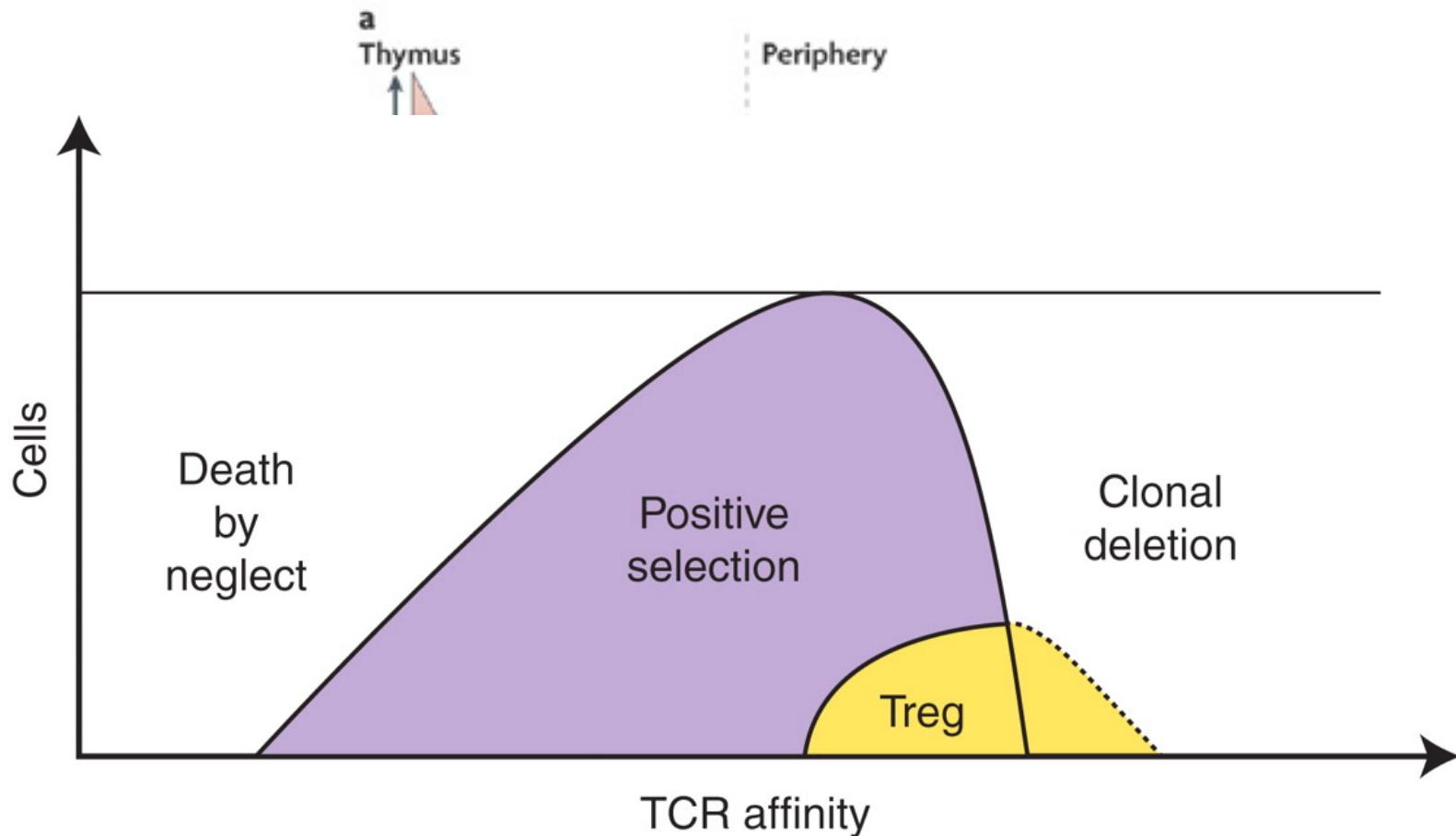


T-cellsutveckling i thymus



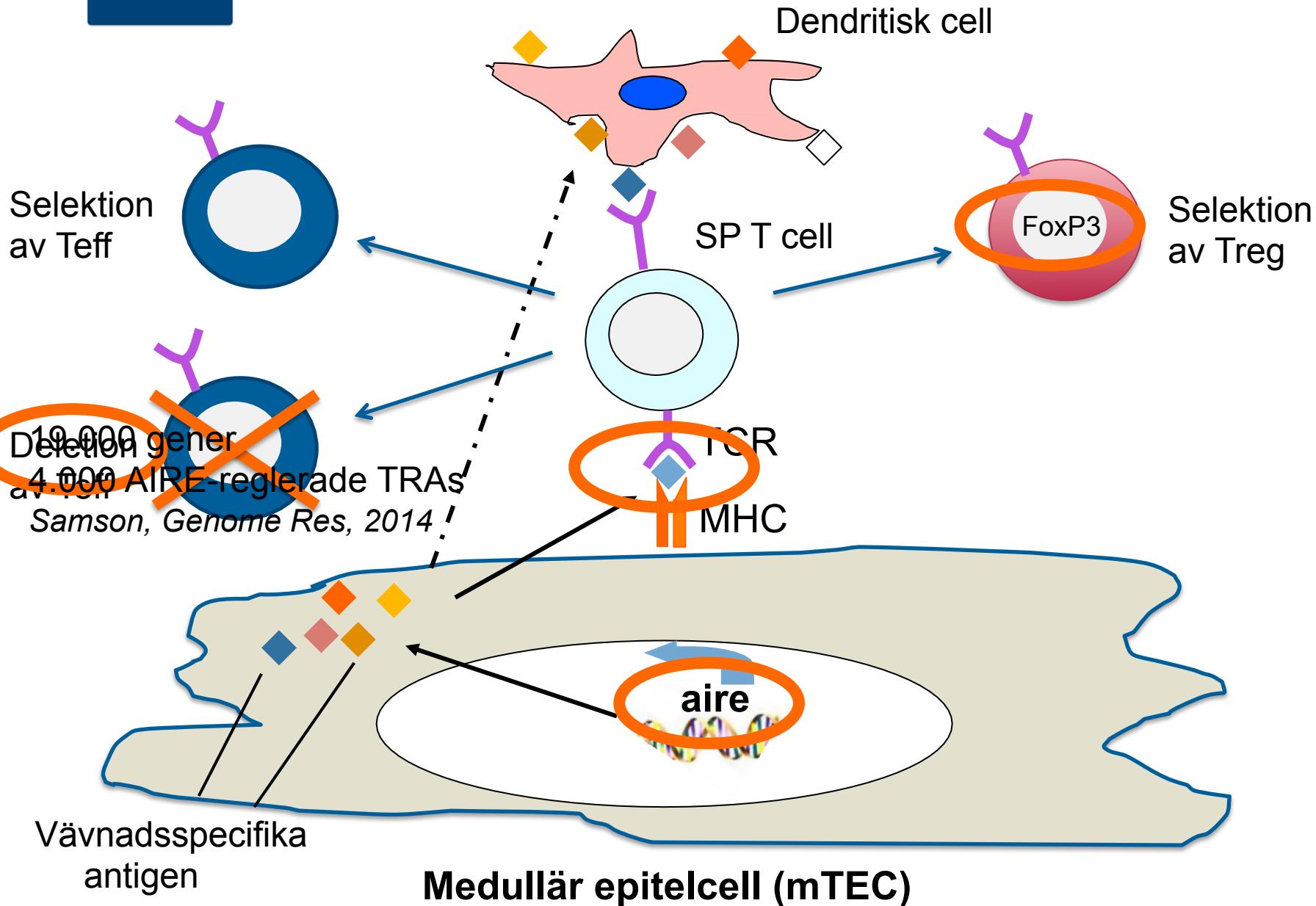
Adapted from Klein et al, Nat Immunol, 2009

"The affinity model"

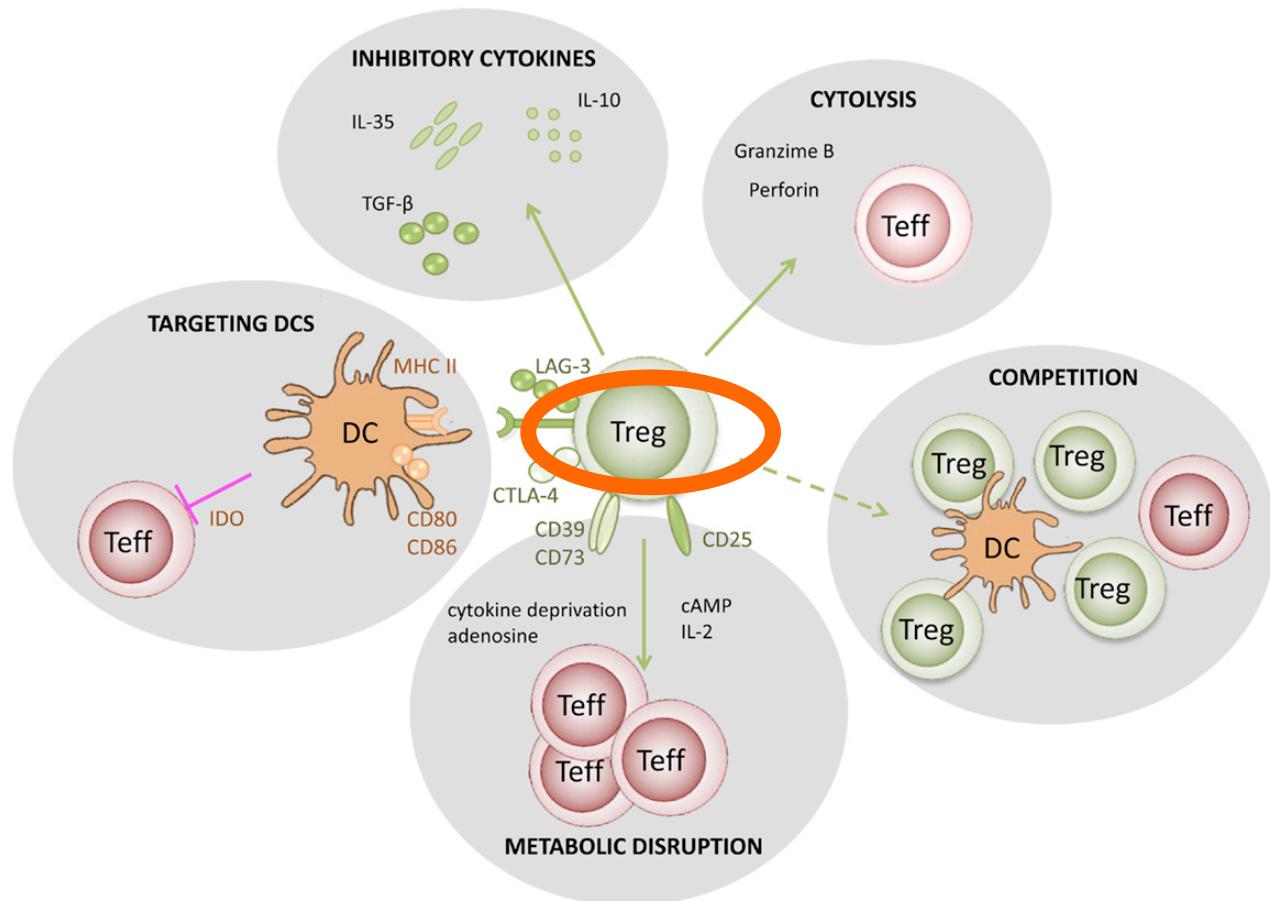


Palmer et al, *Nat Rev Immunol*, 2009
Hogquist, *CSH Perspect*, 2012

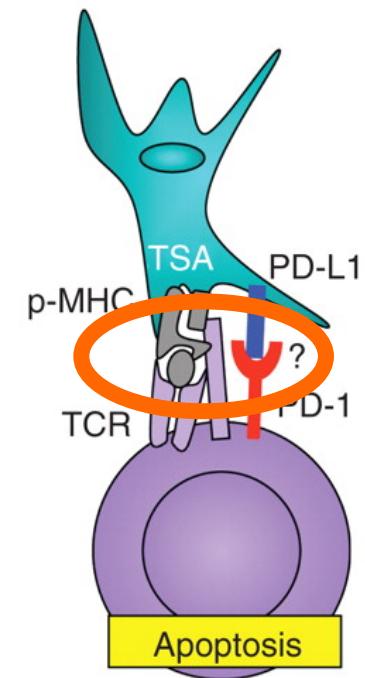
Selektion av T celler i thymus



Perifer t-cellstolerans



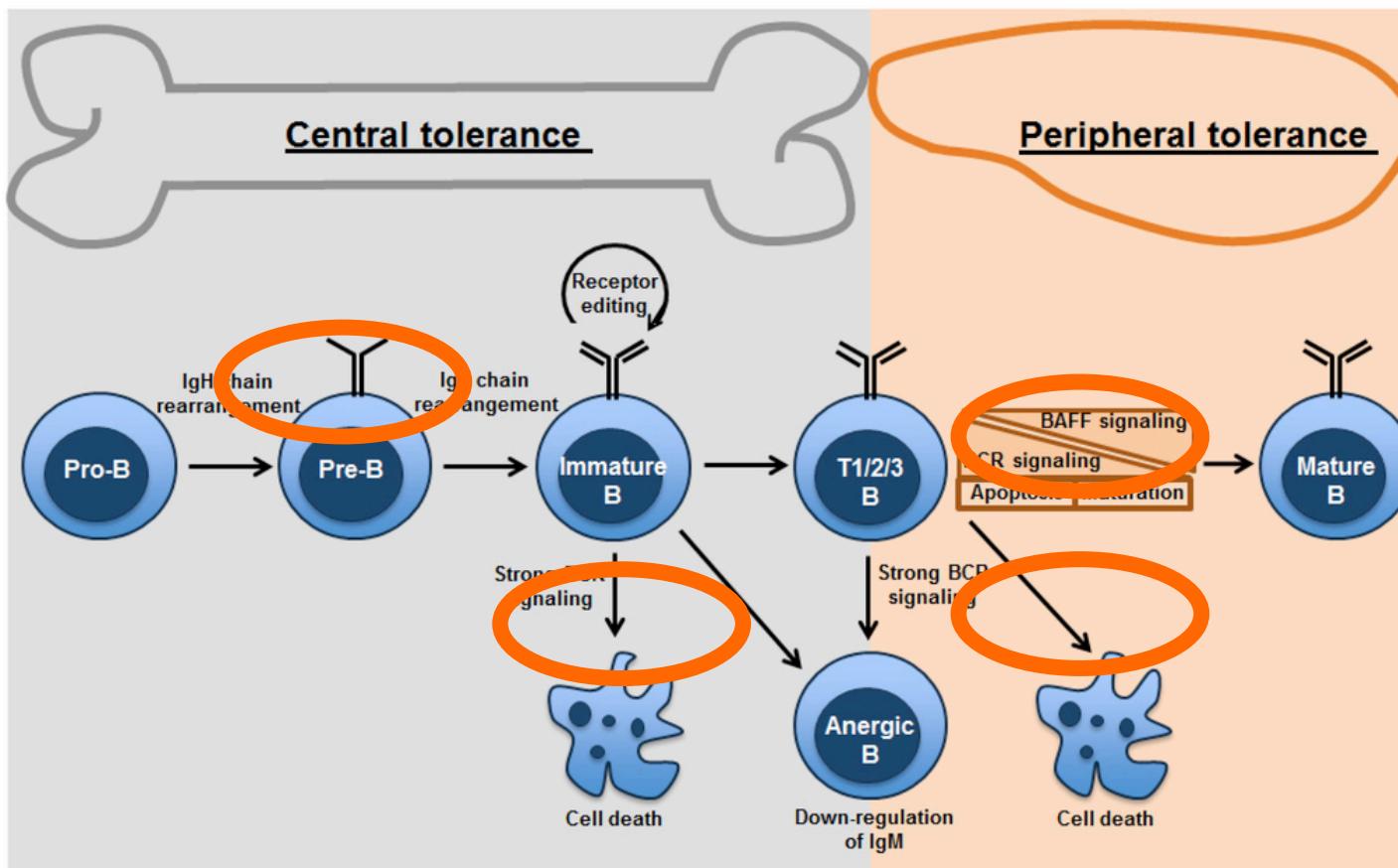
Lymph node stroma



- Perifer induktion av Treg celler

Caridade et al, *Front Imm*, 2013

B-cellstolerans

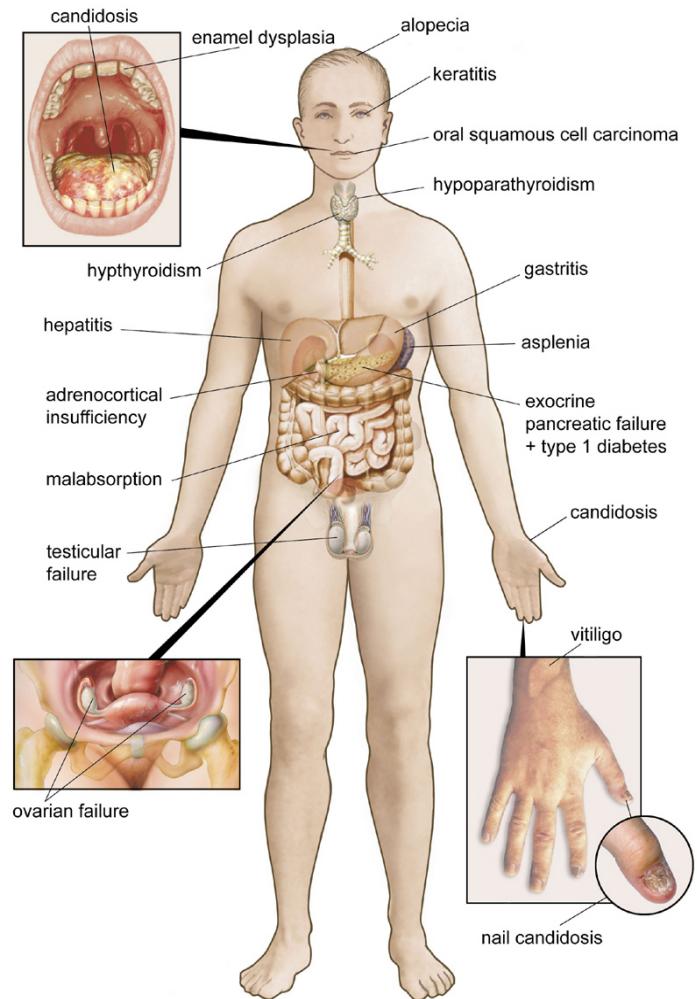


- Behov av T-cellshjälp vid B-cellsaktivering
- Ignorans - självantigen under tröskeln för aktivering
- Priviligerade miljöer tex CNS, testis, foster

APECED (APS1)

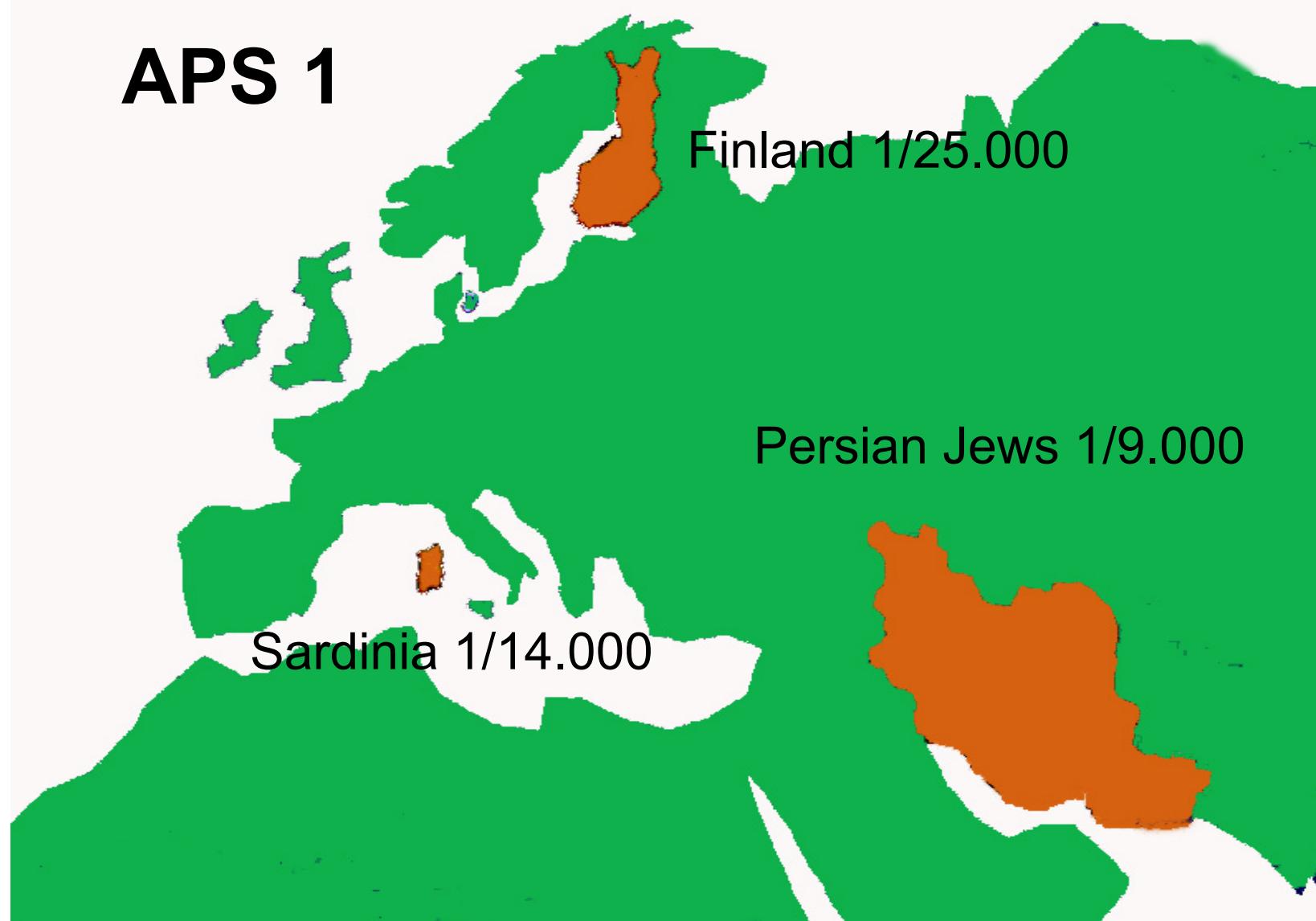
autoimmune polyendocrinopathy – candidiasis – ectodermal dystrophy

- Mutationer i AIRE (autoimmune regulator), AR (?)
- Kardinalsymtom: Addison´s sjd, hypoparathyreoidism och candidiasis
- Stor variation i fenotyp
- Många endokrina och icke-endokrina manifestationer
- Organspecifika autoantikroppar





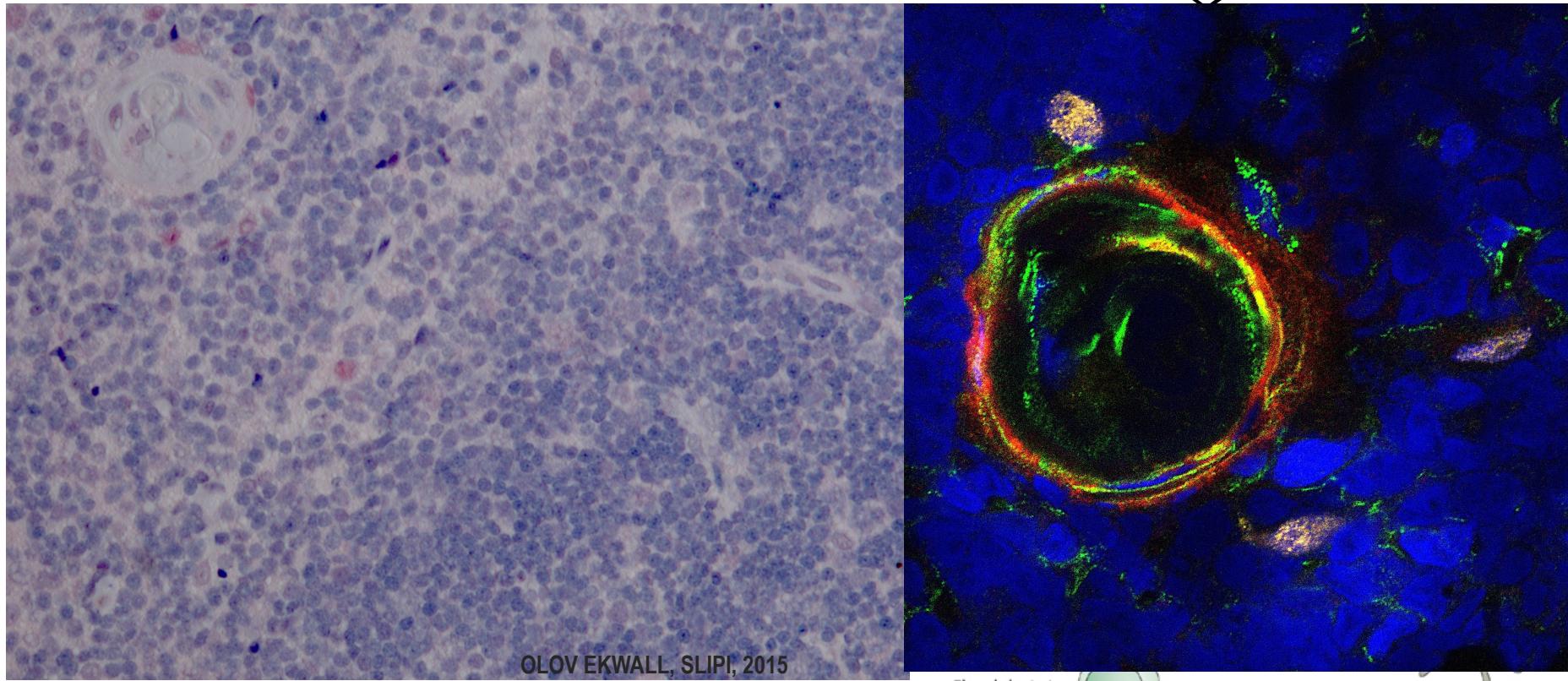
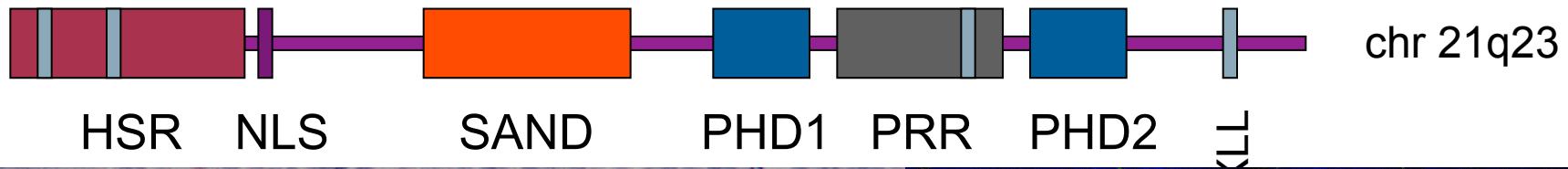
APS 1





GÖTEBORGS
UNIVERSITET

AIRE – autoimmune regulator



Clonal deviation

Några komponenter vid APECED

Candidiasis



Alopeci



Vitiligo



(c) University Erlangen,
Department of Dermatology
Phone: (+49) 9131-85 - 2727

APECED frekvens av sjukdomskomponenter

Endokrina komponenter

Hypoparathyroidism 81%

Hypotyreos 4%

Atrofisk gastrit 16%

IDDM 13%

Addisons sjd 79%

Gonadinsufficiens 14%/60%

Icke-endokrina komponenter

Alopeci 31%

Keratit 35%

Emaljdefekter 77%

Mukokutan candidiasis 94%

Vitiligo 21%

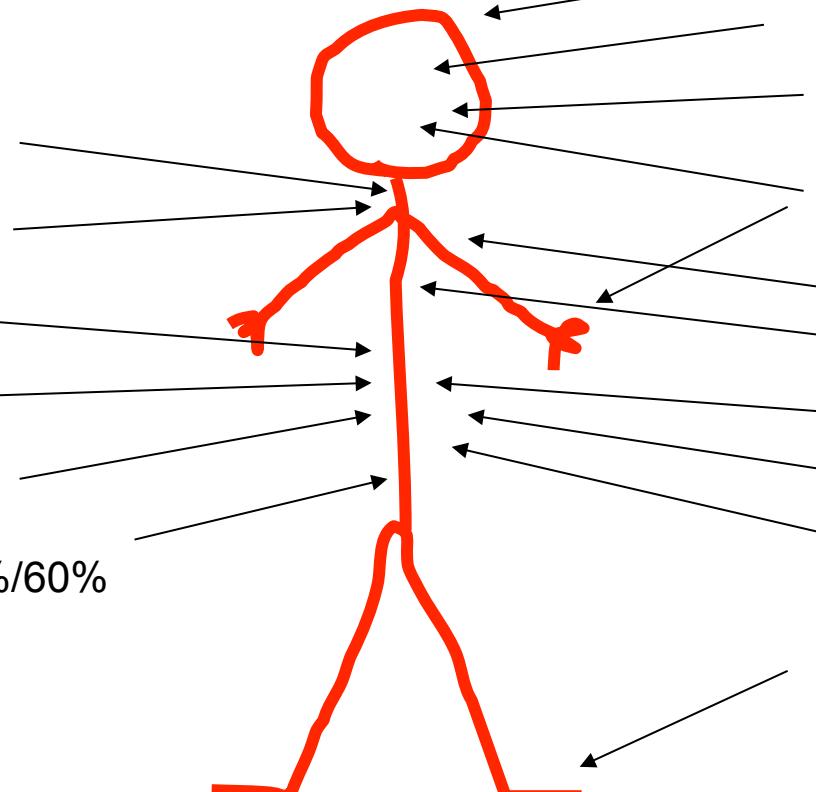
Interstitiell lungsjd 5%

Autoimmun hepatit 16%

Interstitiell nefrit 10%

Malabsorption 22%

Nageldystrofi 52%



Kisand et al, J Clin Imm, 2015

Söderberg et al, JCDEM, 2004

Ahonen et al. N Engl J Med, 1990

APECED autoantikroppar

21-hydroxylas

P450-SCC

Tryptofanhydroxylas

Tyrosinhydroxylas

CYP450 1A2

GAD-65

AADC

SOX-10

Histidindekarboxylas

TDRD6

NALP5

KCNRG

→ IL17, IL22

→ Type 1 interferons ($\omega, \alpha 1, \alpha 2$)

binjurebark

gonader, binjurebark

tarm

hårfollikel

lever

β -celler

lever

melanocytter

ventrikel

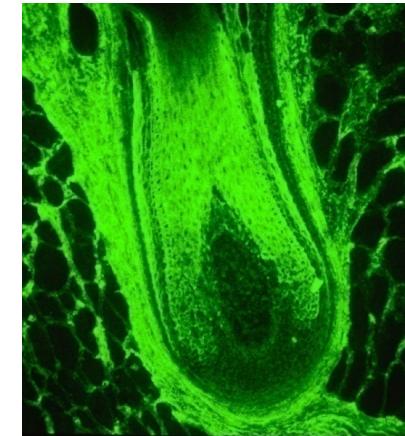
hypofys

parathyroidea

pulma

candidiasis

? (100%)

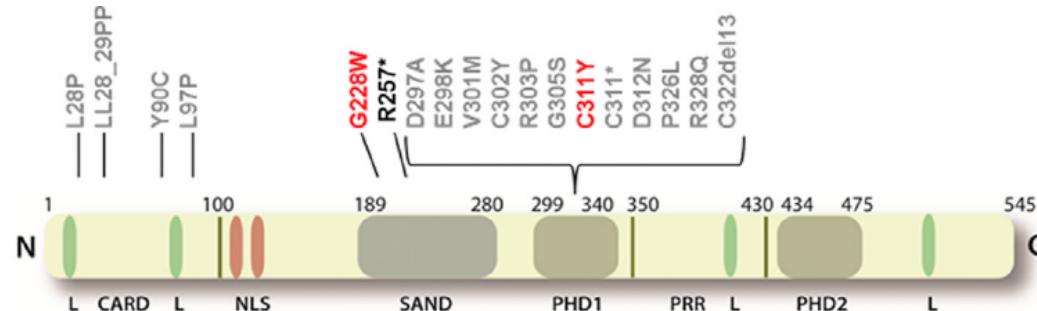


Immunity

Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator AIRE Are Associated with Common Organ-Specific Autoimmune Diseases

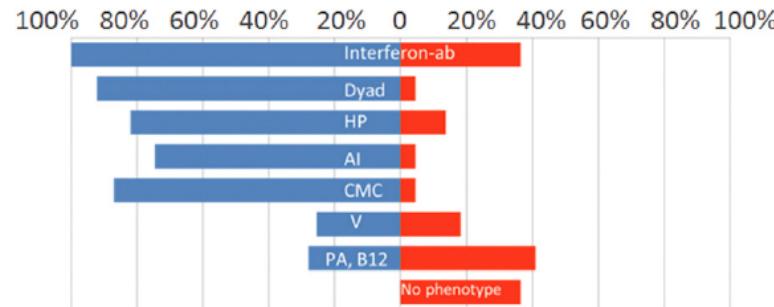
Bergithe E. Oftedal,¹ Alexander Hellesen,^{1,2} Martina M. Erichsen,² Eirik Bratland,¹ Ayelet Vardi,³ Jaakko Perheentupa,⁴ E. Helen Kemp,⁵ Torunn Fiskerstrand,^{1,6} Marte K. Viken,⁷ Anthony P. Weetman,⁵ Sarel J. Fleishman,⁸ Siddharth Banka,^{9,10} William G. Newman,^{9,10} W.A.C. Sewell,¹¹ Leila S. Sozaeva,¹² Tetyana Zayats,¹³ Kristoffer Haugarvoll,¹⁴ Elizaveta M. Orlova,¹² Jan Haavik,¹³ Stefan Johansson,^{1,6} Per M. Knappskog,^{1,6} Kristian Løvås,^{1,2} Anette S.B. Wolff,¹ Jakub Abramson,^{3,15} and Eystein S. Husebye^{1,2,15,*}

Immunity 42, 1185–1196, June 16, 2015



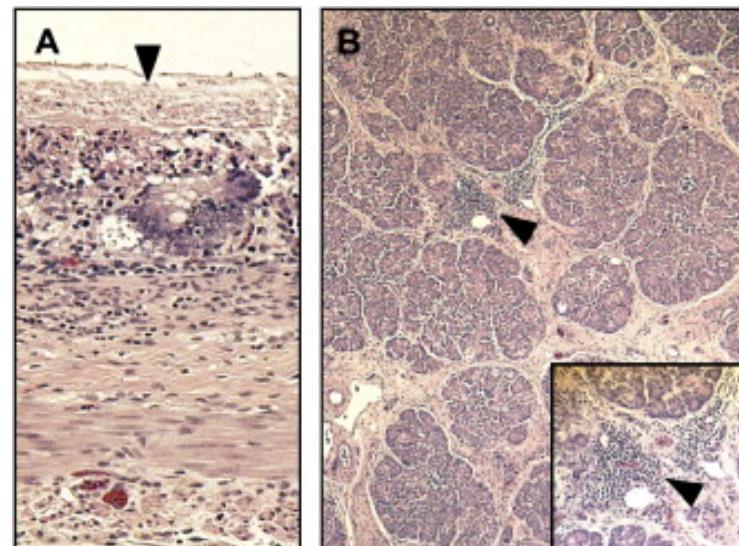
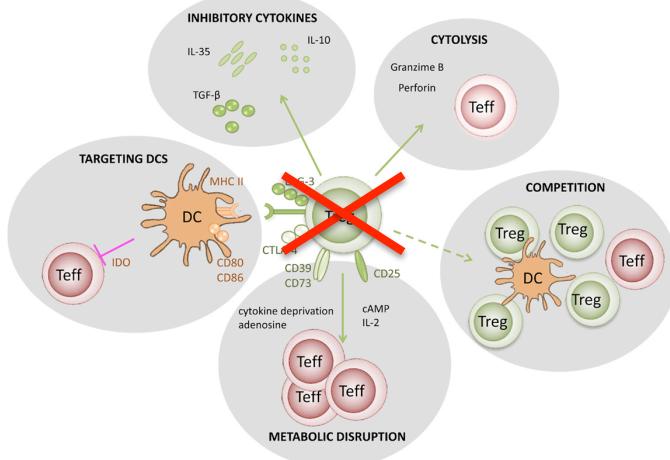
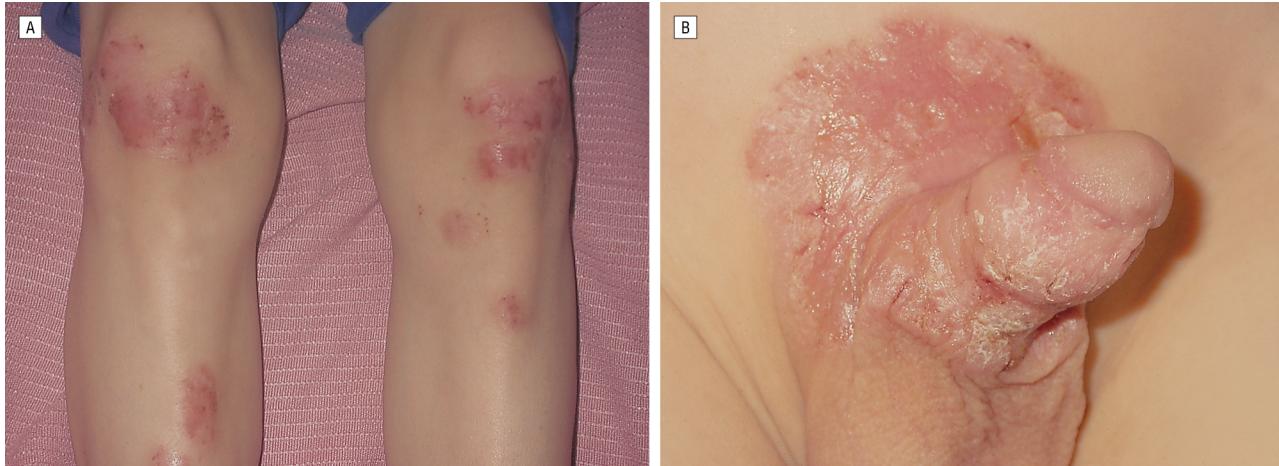
B

- Recessive mutations (Classical APS-1)
- Dominant mutations (Non-classical APS-1)



IPEX

(Immunodysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, X-linked)



tunnarm

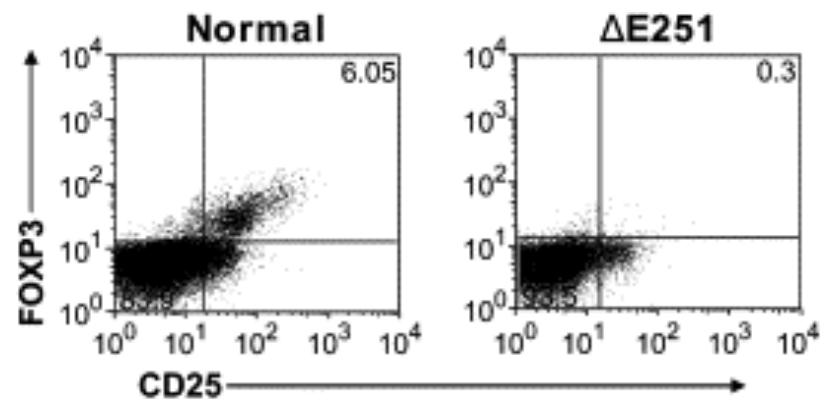
pankreas

Torgerson, JACI, 2007

IPEX

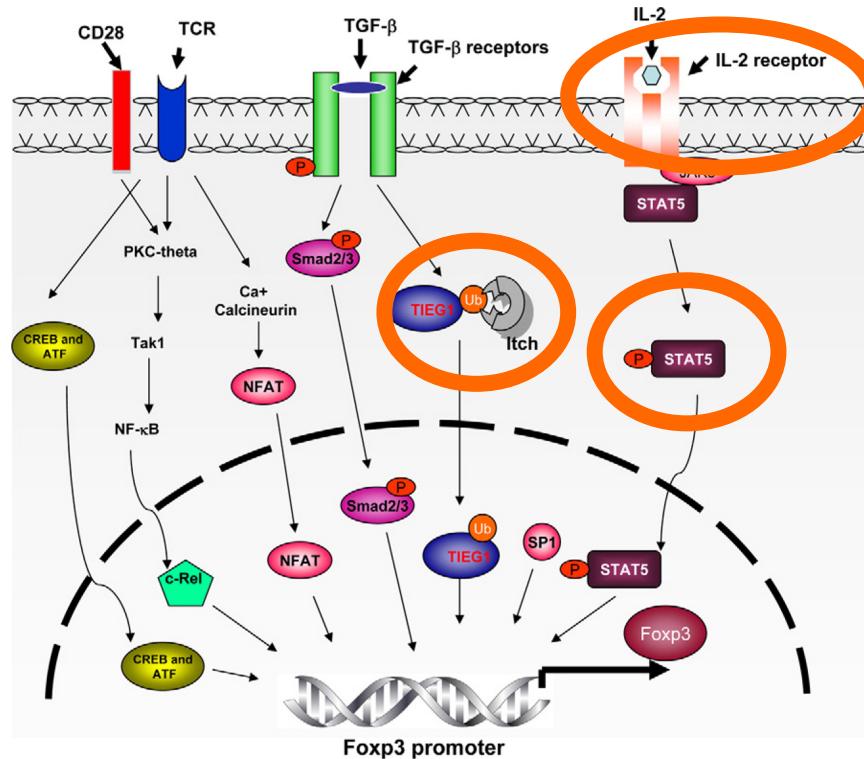
(Immunodysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, X-linked)

- FOXP3 mutation, ca 50 kända, x-bunden
- Avsnitt av regulatoriska T celler
- Symtom (debut under de första månaderna)
 - Enteropati, 100%
 - Eksem, 100%
 - Diabetes mellitus typ 1 eller autoimmun tyreoidit, 80-90%
 - Glomerulonefrit, 60%
 - Autoimmuna cytopenier, 50%
 - Tillväxthämning, infektioner
- Utredningsresultat
 - Villusatrofi, lymfocytinfiltrat
 - Autoantikroppar
 - Förhöjt S-IgE
- Behandling: Immunsuppression, tidig BMT/SCT



IPEX liknande syndrom

- IPEX liknande syndrom där mutationer i FOXP3 saknas
- Några gendefekter har identifierats, men många är fortfarande av okänd genes
- Fler av de kända generna har nyckelroller i Treg induktion eller funktion



IPEX liknande syndrom

Table 1. Clinical and laboratory features of IPEX and IPEX-like disorders

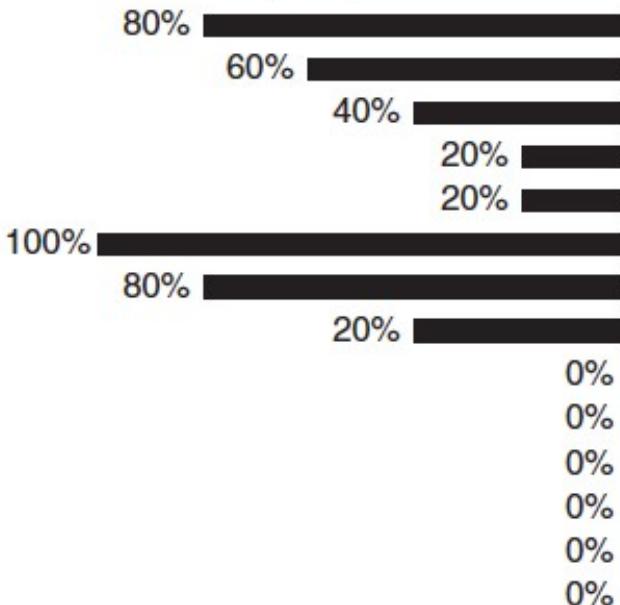
	IPEX	CD25	STAT5b	STAT-1	ITCH
Autoimmunity					
Eczema	+++	+++	++	++	++
Enteropathy	+++	+++	++	++	++
Endocrinopathy	+++	++	+	++	++
Allergic disease	+++	+	+	++	++
Cytophenias	++	++	++	-	
Lung disease	+	++	+++	+	+++
Infections					
Yeast	-	++	-	+++	-
Herpes virus	-	+++(EBV/CMV)	++(VZV)	++	-
Bacterial	+/-	++	++	++	+
Associated features	None	None	Growth failure	Vascular anomalies	Dysmorphic growth failure
Ärftlighet	X-bunden	AR	AR	AD	AR

Verbsky, CO Ped, 2013

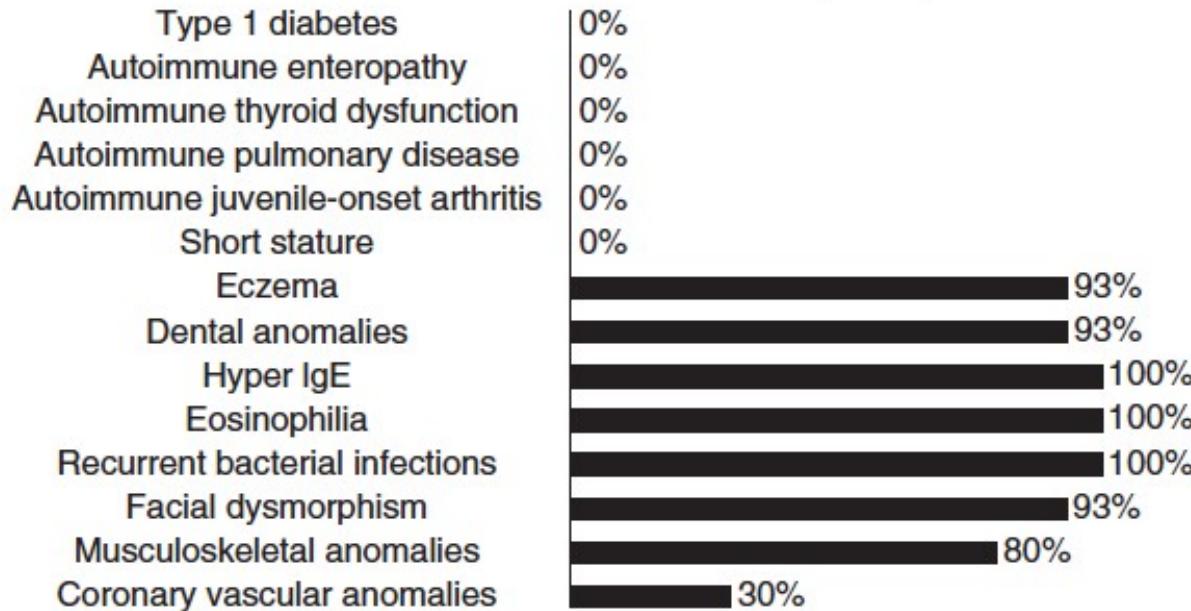
Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease

Sarah E Flanagan^{1,16}, Emma Haapaniemi^{2,3,16}, Mark A Russell^{1,16}, et al.

Activating germline *STAT3* mutations
(n = 5)



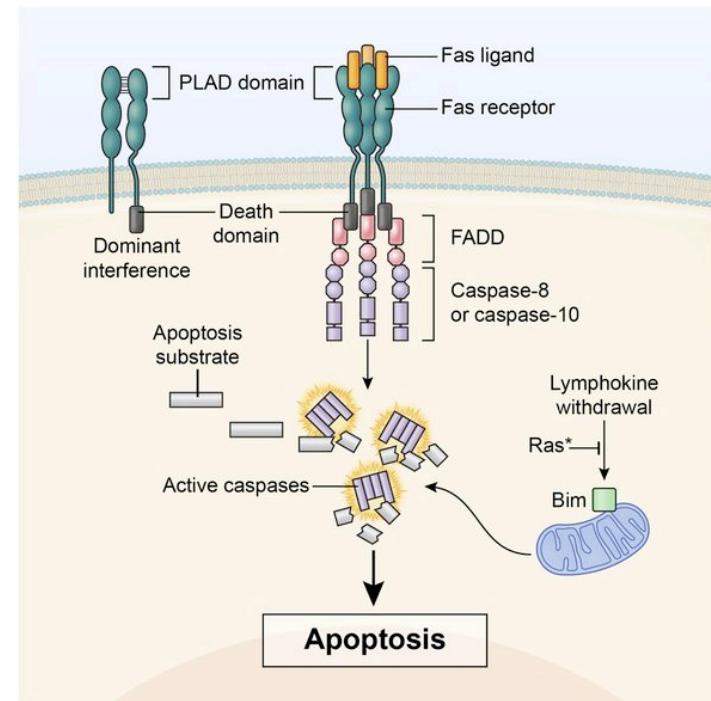
Inactivating germline *STAT3* mutations
(n = 15)



ALPS

autoimmune lymphoproliferative syndrome

- Heterogen genetik. Mutationer i gener av betydelse för FAS medierad apoptos (FASL, FAS, caspase 8 och 10). Många saknar påvisbara mutationer. AR/AD/somatiska mutationer
- Defekt apoptos av T- och B-lymfocyter leder till defekt selektion
- Diagnostik:
 - Förhöjt antal TCR a/b+ CD4- CD8- celler
 - Kronisk icke-malign lymfoproliferation
 - Vit B12, IL10, IL18, FasL
 - Defekt apoptos *in vitro*
 - Typiska mutationer, heriditet
- Symtom:
 - Splenomegali, lymfkörtelförstoring 100%
 - Autoimmunitet 65-80%
 - Ökad lymfomrisk 10%
- Behandling: Sirolimus, steroider, splenektomi....



ALPS

autoimmuna symtom

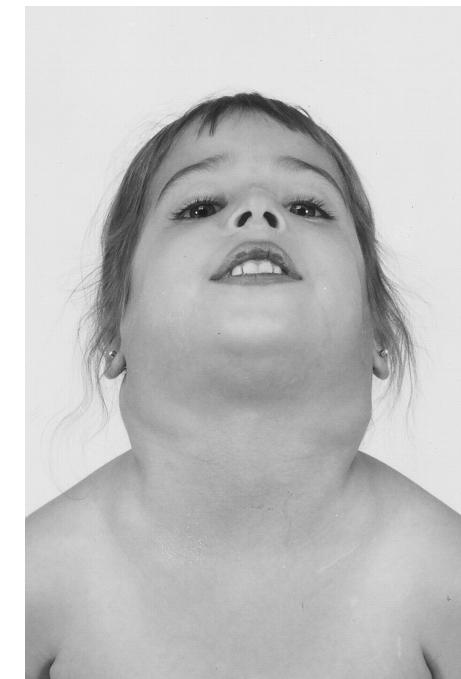
- Framför allt autoimmuna cytopenier, ca 75% har antikroppar mot blodceller

	AIHA %	ITP %	Neutropeni %
Sneller et al., 1997 (n=9)	55	33	33
Infante et al., 1998 (n=11)	27	18	9
Carter et al., 2000 (n=11)	64	36	9
Stroncek et al., 2001 (n=34)	29	26	21
Kwon et al., 2003 (n=26)	38	31	27
Rieux-Laucat et al., 2003 (n=56)	39	34	18
Campagnoli et al., 2006 (n=8)	25	75	50
Rao et al., 2006 (n=79)	29	23	19

ALPS

autoimmuna symtom II

ALPS Ia	Autoimmune manifestations
56 patients	
Autoimmune hemolytic anemia	22
Thrombopenia	19
Neutropenia	10
Skin (urticaria, vasculitis)	8
Glomerulonephritis	4
Guillain Barre syndrome	3
Iridocyclitis/uveitis	2
Arthritis	2
Hepatitis	1
Autoimmune biliary cirrhosis	1
Seizures ^a	1
Ovarian failure ^a	1
Mucosal ulcerations ^a	1



Sneller et al. Blood 1997

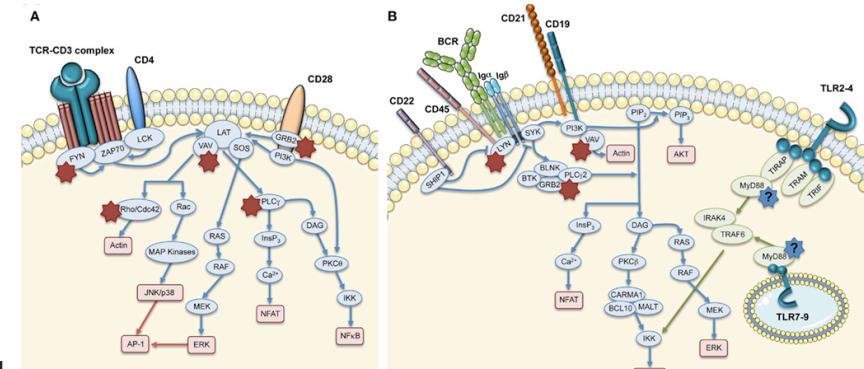
Lauca et al, Cell Death Diff, 2003

Defekt TCR och/eller BCR signalering

- Tillstånd med ökad eller minskad signalering via TCR och/eller BCR ger kombination av autoimmunitet och infektionsbenägenhet
- Kan vara defekter i BCR/TCR, signaleringskaskaden eller co-stimulering
- Defekt negativ T- / B-cells selektion
- Defekt Treg selektion och repertoar
- Ökad/minskad Teff funktion

Wiskott-Aldrich syndrom (WAS)

- Mutationer i WASp, x-bunden sjd
- WASp reglerar aktinpolymerisering i cellskelettet
- Typiska symtom är trombocytopeni, blodningar, eksem och infektioner
- WASp är inblandad i signalering från både TCR och BCR
- 40-70% får autoimmuna sjukdomar
 - Vaskulit
 - Artrit
 - AIHA, ITP, neutropeni
 - IBD
 - IgA nefropati
- Defekt aktivering och funktion av Treg
- Defekt selektion pga påverkad signalering via TCR
- Störd B-cellshomeostas



Catucci, *Front Immunol*, 2012

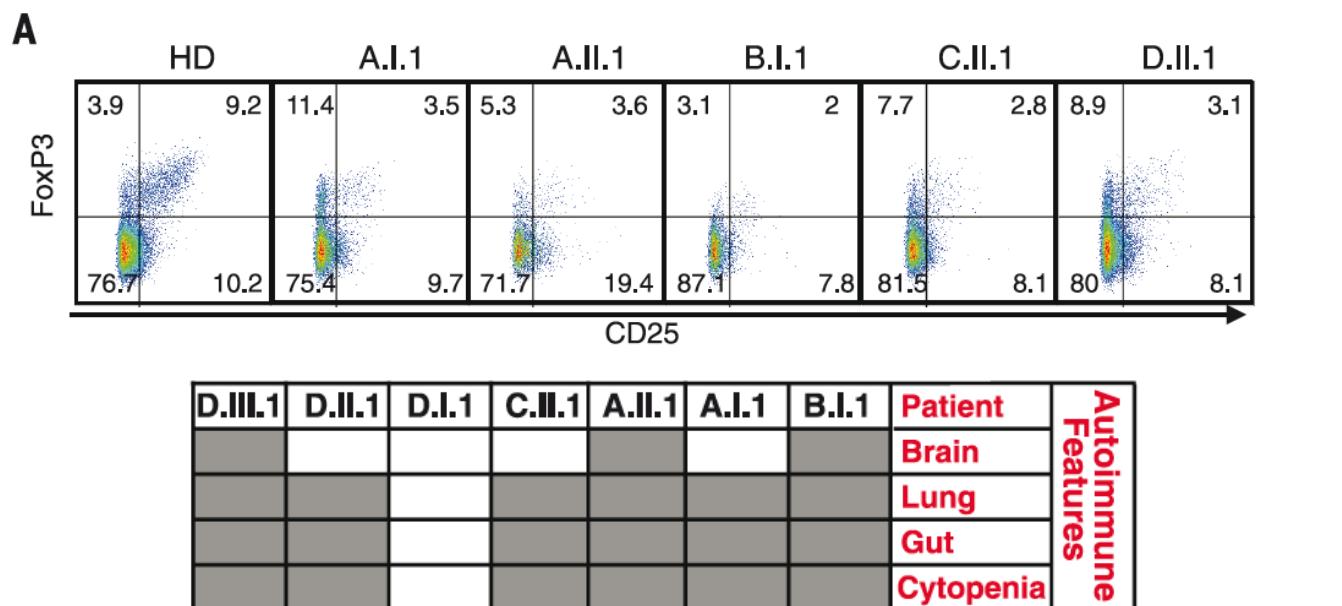
Cleland, *FEBS Lett*, 2011

SCIENCE sciencemag.org

Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in *CTLA4*

Hyun Sun Kuehn,^{1*} Weiming Ouyang,^{2*} Bernice Lo,^{3,4*} Elissa K. Deenick,^{5,6} Julie E. Niemela,¹ Danielle T. Avery,⁵ Jean-Nicolas Schickel,⁷ Dat Q. Tran,⁸ Jennifer Stoddard,¹ Yu Zhang,^{4,9} David M. Frucht,² Bogdan Dumitriu,¹⁰ Phillip Scheinberg,¹⁰ Les R. Folio,¹¹ Cathleen A. Frein,¹² Susan Price,^{3,4} Christopher Koh,¹³ Theo Heller,¹³ Christine M. Seroogy,¹⁴ Anna Huttenlocher,^{14,15} V. Koneti Rao,^{3,4} Helen C. Su,^{4,9} David Kleiner,¹⁶ Luigi D. Notarangelo,¹⁷ Yajesh Rampertaap,¹⁸ Kenneth N. Olivier,¹⁸ Joshua McElwee,¹⁹ Jason Hughes,¹⁹ Stefania Pittaluga,¹⁶ Joao B. Oliveira,²⁰ Eric Meffre,⁷ Thomas A. Fleisher,^{1†} Steven M. Holland,^{4,18} Michael J. Lenardo,^{3,4,†} Stuart G. Tangye,^{5,6} Gulbu Uzel^{18†}

26 SEPTEMBER 2014 • VOL 345 ISSUE 6204



Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with *CTLA4* mutations

Desirée Schubert^{1,2,15}, Claudia Bode^{1,15}, Rupert Kenefech^{3,15}, Tie Zheng Hou^{3,15}, James B Wing⁴, Alan Kennedy³, Alla Bulashevskaya¹, Britt-Sabina Petersen⁵, Alejandro A Schäffer⁶, Björn A Grüning⁷, Susanne Unger¹, Natalie Frede¹, Ulrich Baumann⁸, Torsten Witte⁸, Reinhold E Schmidt⁸, Gregor Dueckers⁹, Tim Niehues⁹, Suranjith Seneviratne³, Maria Kanariou¹⁰, Carsten Speckmann¹, Stephan Ehl¹, Anne Rensing-Ehl¹, Klaus Warnatz¹, Mirzokhid Rakhmanov¹, Robert Thimme¹¹, Peter Hasselblatt¹¹, Florian Emmerich¹², Toni Cathomen^{1,12}, Rolf Backofen⁷, Paul Fisch¹³, Maximilian Seidl¹³, Annette May¹³, Annette Schmitt-Graeff¹³, Shinji Ikemizu¹⁴, Ulrich Salzer¹, Andre Franke⁵, Shimon Sakaguchi⁴, Lucy S K Walker^{3,15}, David M Sansom^{3,15} & Bodo Grimbacher^{1,3,15}

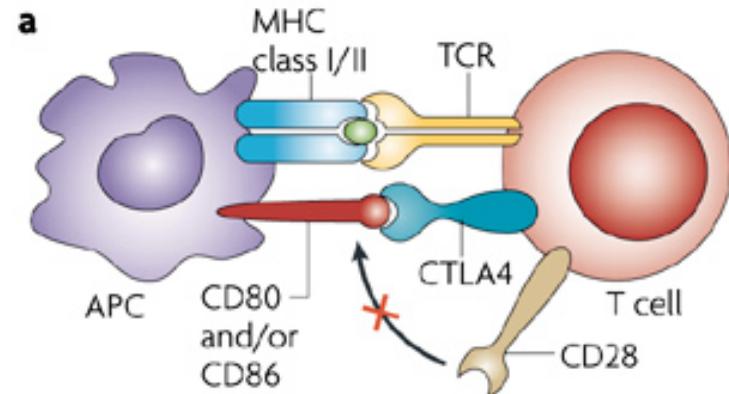
Received 1 September; accepted 14 October; published online 20 October 2014; doi:10.1038/nm.3746

Table 1 Clinical phenotype of patients with *CTLA4* mutations

Clinical manifestations	Patients	Frequency
Diarrhea/enteropathy	A.II.5, A.II.8, A.II.9, A.III.1, A.III.3, B.II.1, B.II.2, B.II.4, C.II.4, E.II.3, F.II.2	11/14 (78%)
Hypogammaglobulinemia	A.II.5, A.II.8, A.II.9, A.III.1, A.III.3, C.II.3, B.III.2, D.II.1, E.II.3, F.II.2	10/13 (76%)
Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease	A.II.8, A.II.9, A.III.3, B.II.4, B.III.2, C.II.3, D.II.1, E.II.3	8/12 (66%)
Respiratory infections ^a	A.II.5, A.II.8, A.II.9, B.II.4, B.III.2, C.II.3, E.II.3, F.II.2	8/14 (57%)
Organ infiltration (bone marrow, kidney, brain, liver)	A.II.9, A.III.1, A.III.3, B.II.2, B.II.4, C.II.3, D.II.1	7/14 (50%)
Splenomegaly	A.II.5, A.II.9, A.III.3, C.II.3, D.II.1, E.II.3	6/12 (50%)
Autoimmune thrombocytopenia	A.III.1, A.III.3, C.II.3, E.II.3, F.II.2	5/14 (35%)
Autoimmune hemolytic anemia	C.II.3, D.II.1, E.II.3, F.II.2	4/14 (28%)
Lymphadenopathy	A.III.3, C.II.3, D.II.1, E.II.3	4/14 (28%)
Psoriasis and other skin diseases ^b	A.III.1, B.II.1, B.II.2	3/14 (21%)
Autoimmune thyroiditis	A.II.5, D.II.1	2/13 (15%)
Autoimmune arthritis	A.II.5, A.III.1	2/14 (14%)
Solid cancer	B.II.4	1/14 (7%)

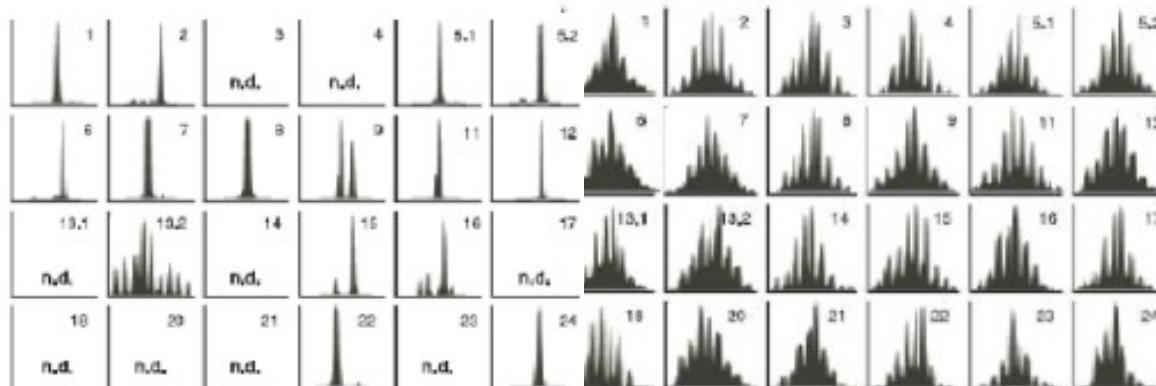
CTLA-4 mutationer

- Ökad aktivering av effektor T celler
- Ändrad repertoar av både T effektor och Treg celler
- Defekt suppressiv förmåga hos Treg celler
- Reducerat antal Treg celler
- Reducerat antal B celler
- Hypogammaglobulinemi, subclassbrist
- Autoimmuna cytopenier
- Organspecifik autoimmunitet
- Ökad infektionsbenägenhet



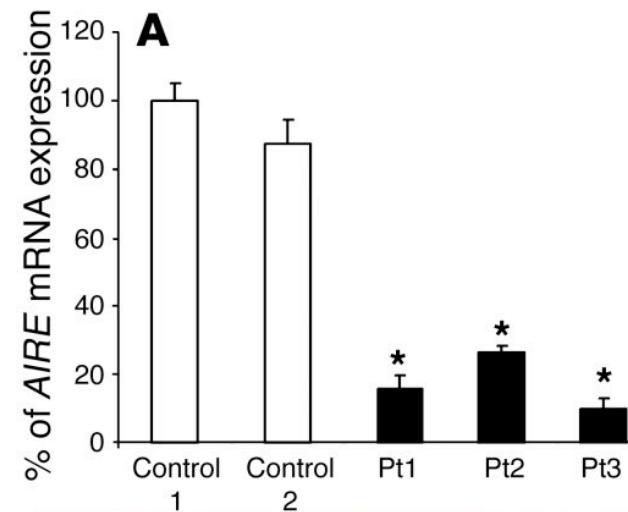
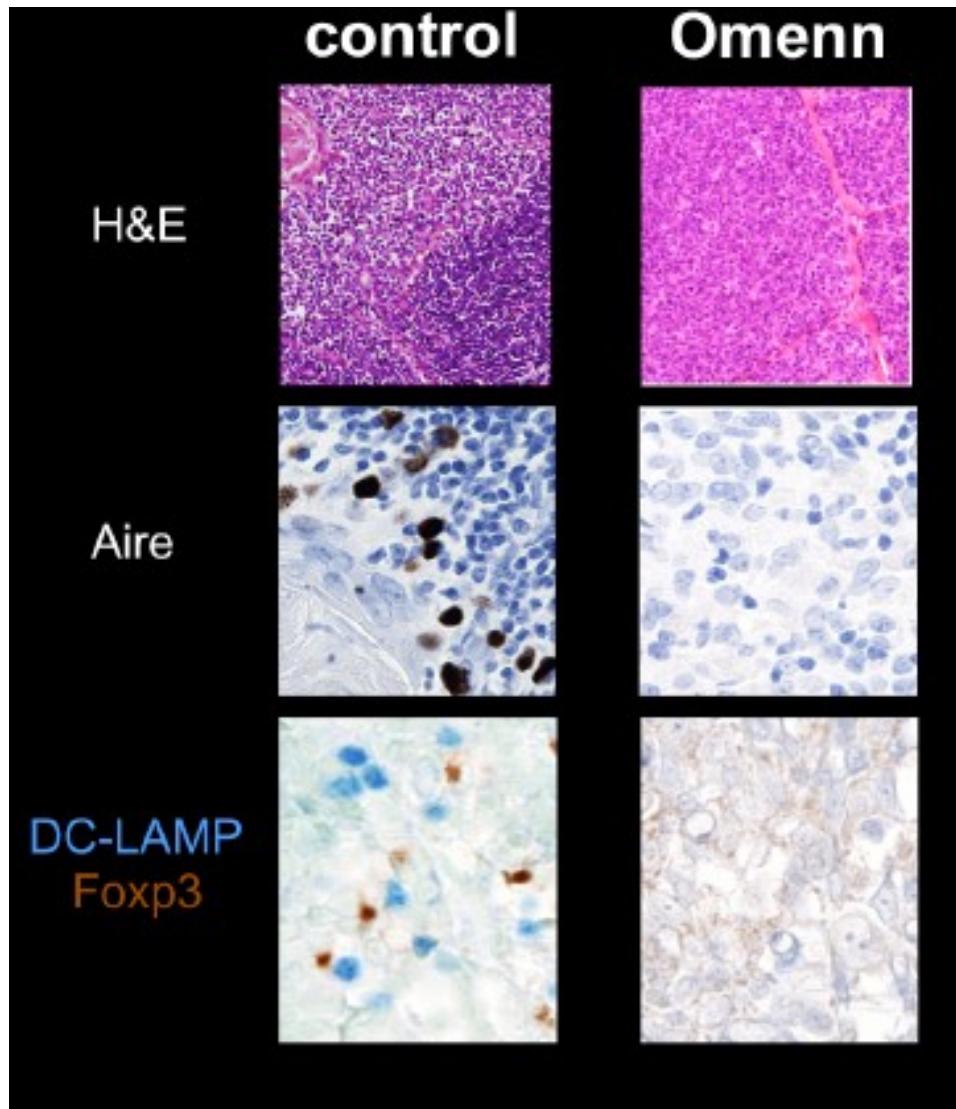
Omenns syndrom

- Hypomorfa mutationer i SCID gener tex RAG 1/2, Artemis, IL7Ra mfl.
- Symtom som vid SCID, men även lymfoproliferation och autoimmunitet
- I princip 100% har autoimmun sjukdom som oftast debuterar neonatalt
 - Erytrodermi
 - Enteropati
- Perifert expanderad oligoklonal autoreaktiv T-cellspopulation
- Defekt thymusstroma med lågt AIRE uttryck, störd mognad av mTECs och DC
- Treg är dysfunktionella och få



Cassani, JACI, 2010

Thymusförändringar vid OS



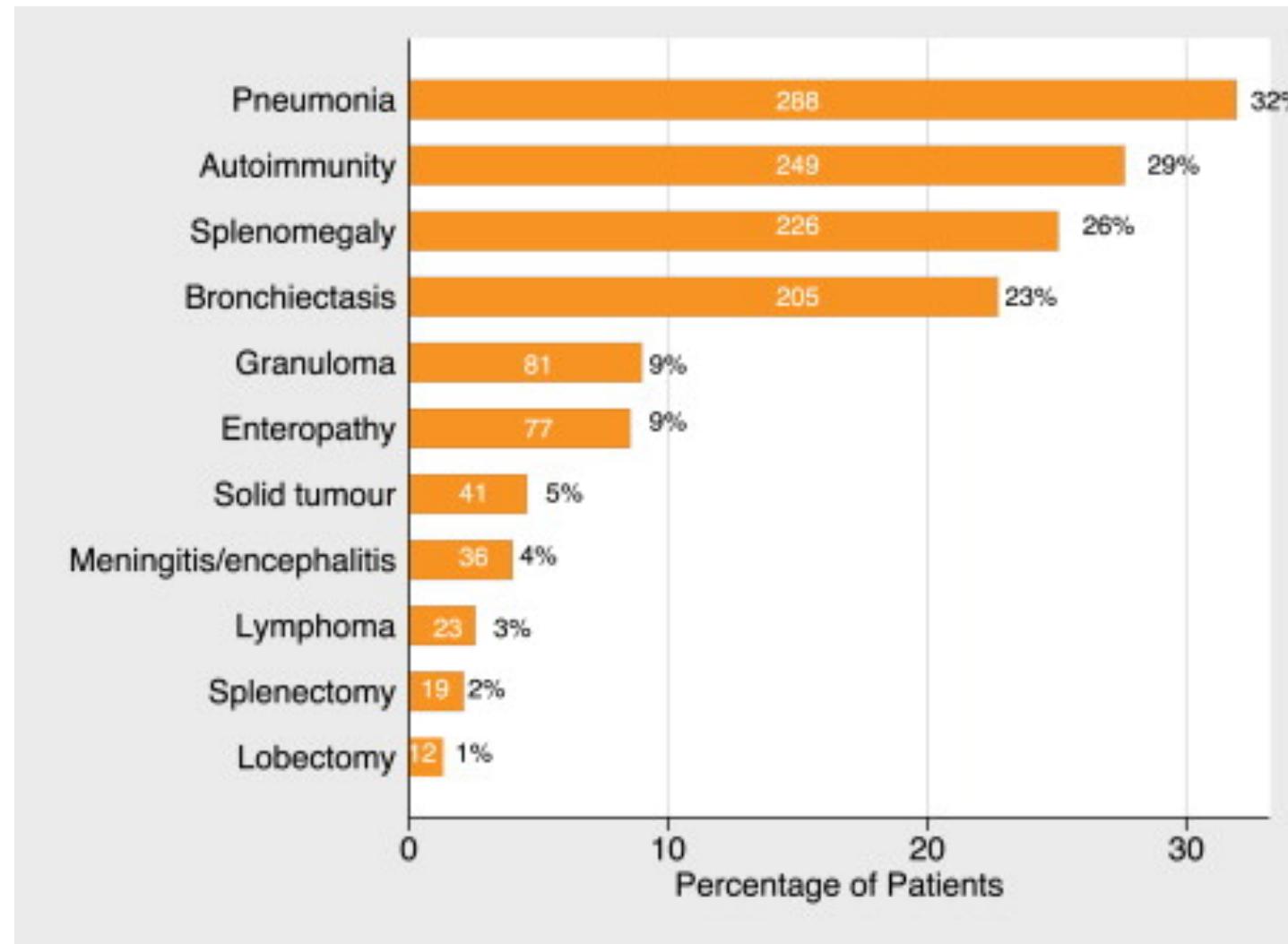
Cavadini, JCI, 2005



Autoimmunitet vid CVID

- Heterogen sjukdomsgrupp, 1:20 000
- Diagnoskriterier (SLIPI 2015)
 - >4år
 - S-IgG <3g/l
 - S-IgA<0,07 g/l och IgM normal el. låg
 - Andra etiologier uteslutna
- Huvudsakliga symtom
 - Återkommande infektioner (luftvägar, tarm, urinvägar mm)
 - Ökad malignitetsrisk (solida tumörer, lymfom)
 - Lymfoproliferation (lymfadenopati, splenomegali, hepatomegali, granulom..)
 - Autoimmunitet
- Vissa CVID mutationer är förknippade med autoimmunitet som tex. TACI, CD19 och CD81

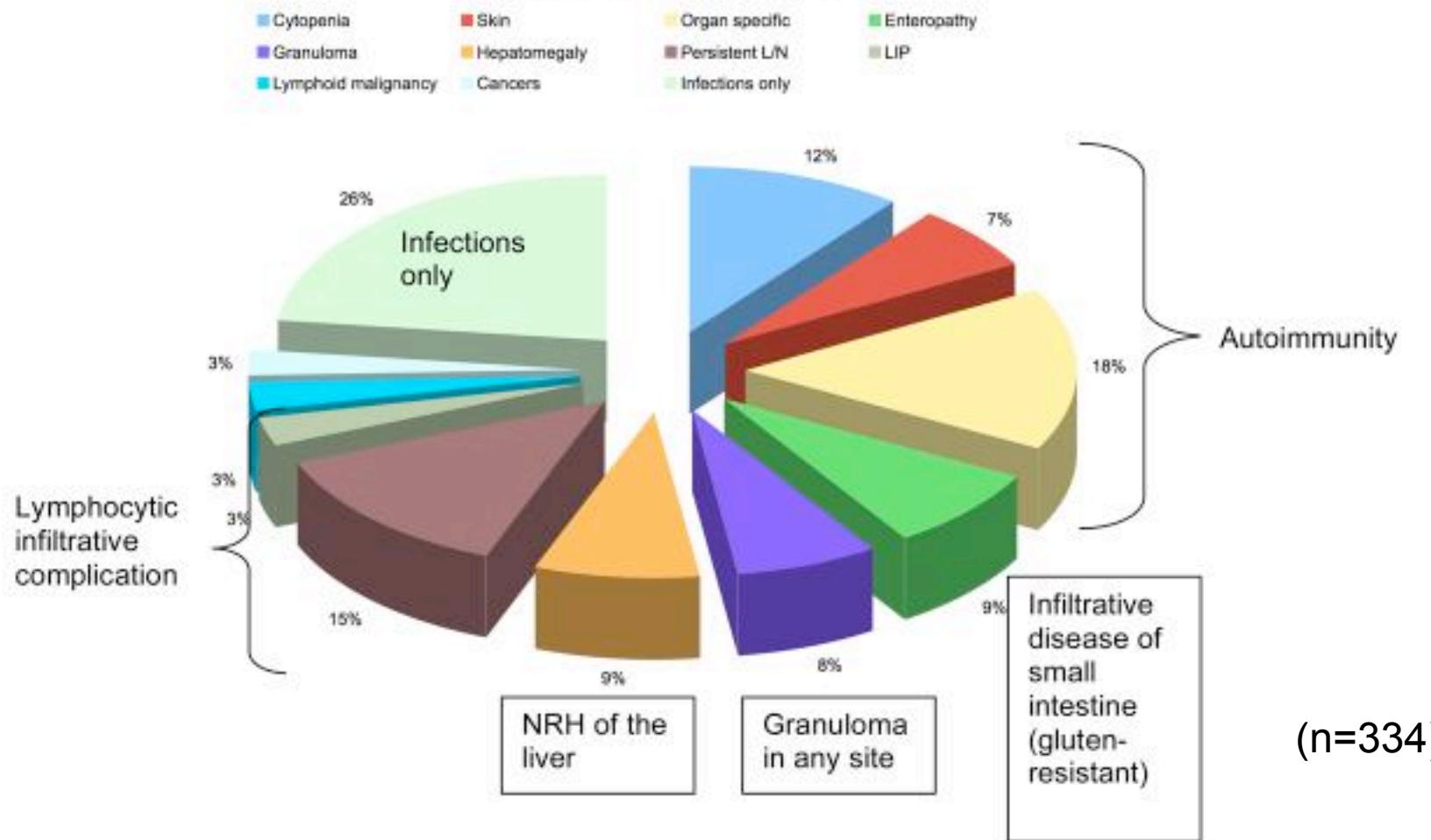
Klinisk fenotyp vid CVID (I)



Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency

Gathmann et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 134, Issue 1, 2014, 116–126.e11

Klinisk fenotyp vid CVID (II)



Chapel et al, Blood, 2008

Mekanismer för autoimmunitet vid CVID

- Störd T-cellshomeostas
 - lymfopeni, homeostatisk proliferation, oligoklonalitet
 - selektion
 - Treg låga
- Störd B-cellshomeostas
 - selektion
 - Bristande negativ feedback via Fc-rec pga hypogamma
 - Höga BAFF (B cell activating factor) nivåer, BAFF-R avvikelse, TACI-mut
- Störd receptorsignallering, co-stimulering
 - TCR
 - BCR



Behandling för AI sjd vid PID

- Många AI sjd behandlas på samma sätt som hos immunkompetenta tex. substitution vid endokrinopatier
- Var försiktig med immunosuppression vid tillstånd med både autoimmunitet och infektionskänslighet
- Steroider
- Immunsuppression
- Transplantation (benmärg/perifera stamceller/navelsträng)
- Splenektomi
- IVIG
- Plasmaferes
- Växande verktygslåda med riktade immunmodulerande biologiska läkemedel som specifikt påverkar vissa celltyper, signalvägar mm.



GÖTEBORGS
UNIVERSITET

OLOV EKWALL, SLIPI, 2015

Tack!

