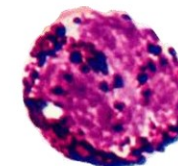
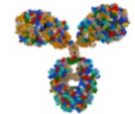


INMUNOLOGÍA

SÍNDROME DE KABUKI

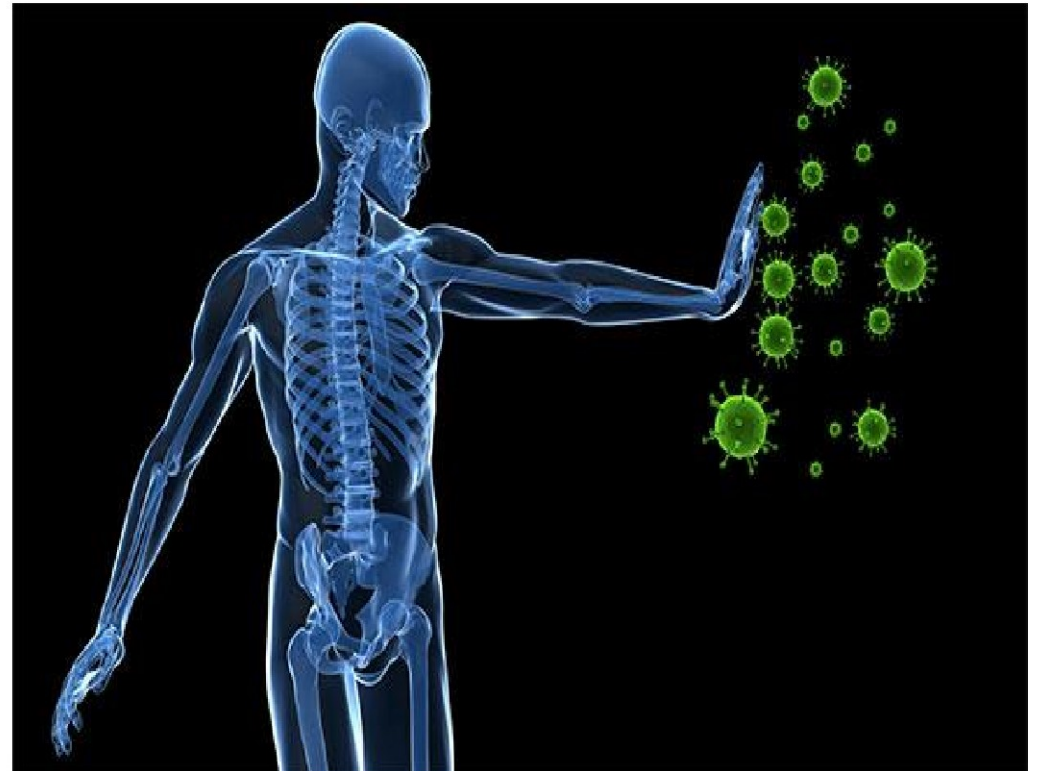
M^a Elena Seoane Reula, MD, PhD
Sección de Inmuno-Alergia Infantil.
HGUGM

1^{as} Jornadas sobre Síndrome de KABUKI
6 de Octubre 2017



Sistema Inmune

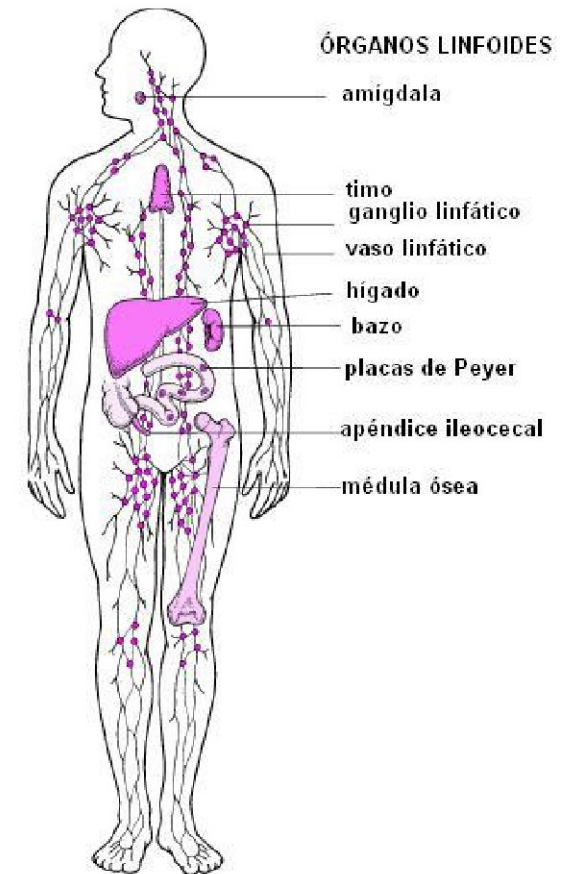
- El sistema inmune es la **herramienta para combatir** las infecciones por gérmenes como virus, bacterias o hongos.
- Pero si el **inmune sistema no está funcionando bien**, una persona puede contraer **infecciones** más a menudo y tener más dificultades para eliminarlas.

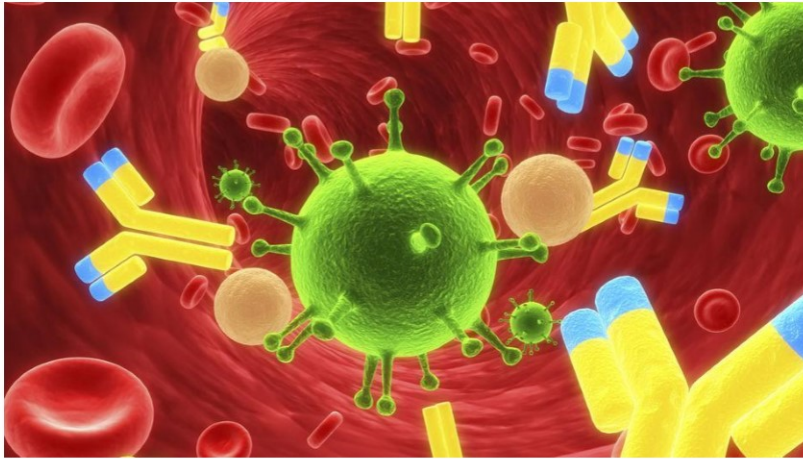


Sistema Inmune

El sistema inmune **funciona a través** de una complicada red órganos primarios y secundarios, células y moléculas.

tiene que ser capaz de detectar una infección y enviar las células para luchar contra esa infección en particular.



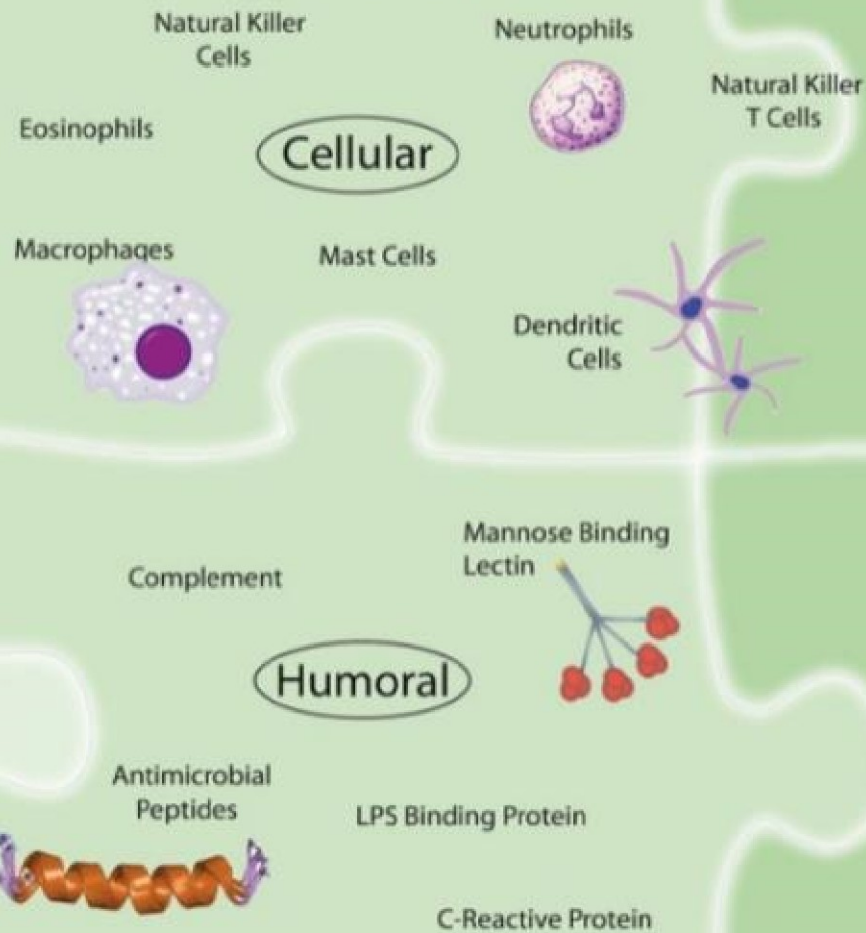


Human

Anatomical and Physiological Barriers



Innate Immunity



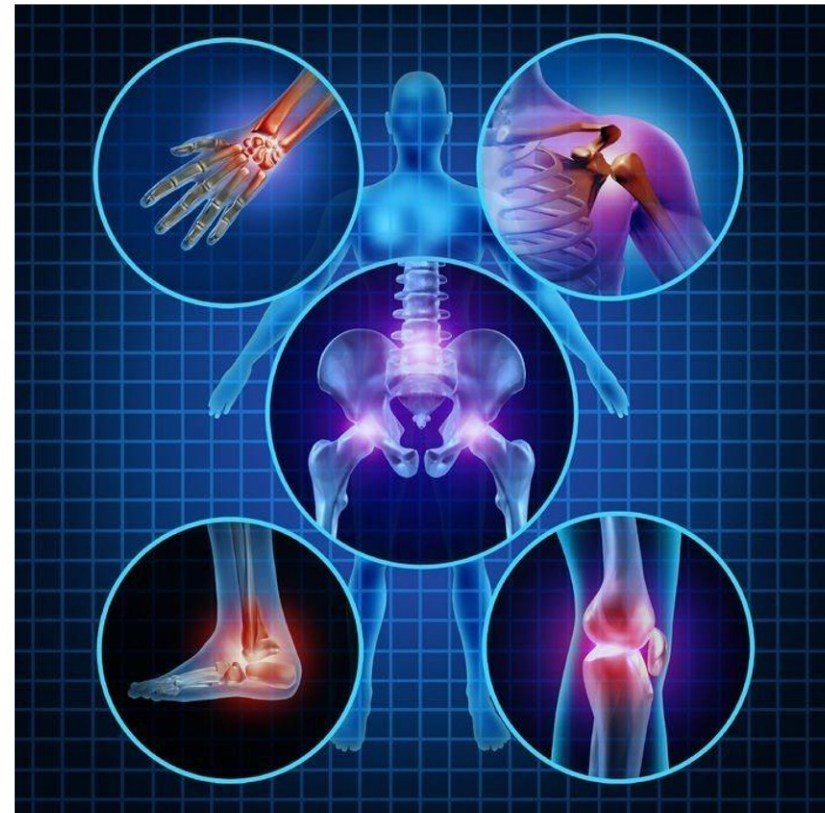
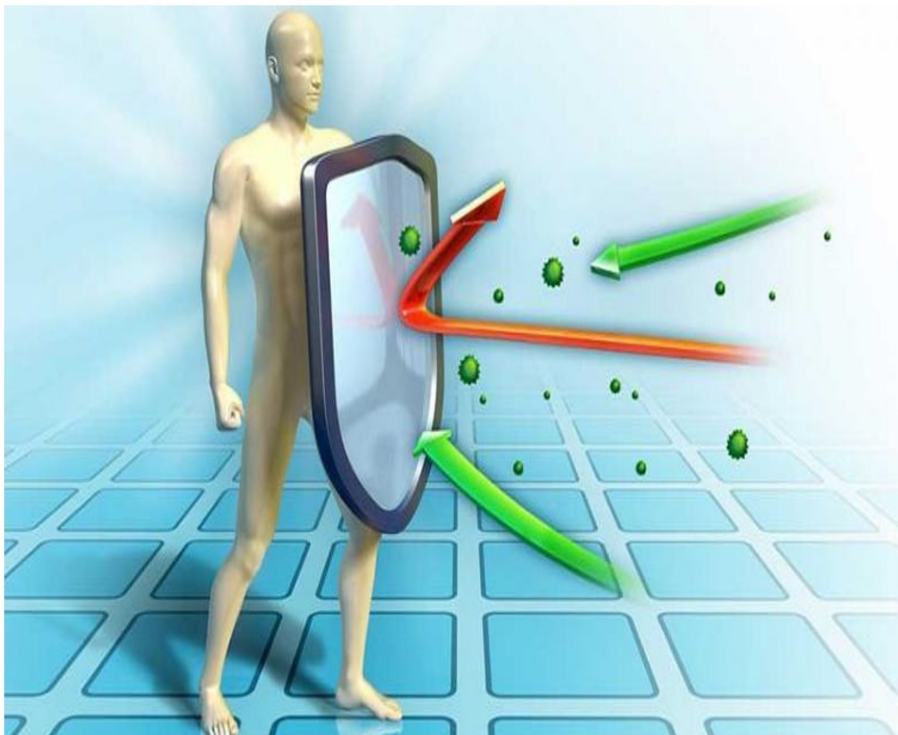
Adaptive Immunity



Regulación

El sistema inmunológico está regulado de una manera muy precisa para luchar frente a una infección.

El sistema inmunológico también está regulado para que no ataque el cuerpo.



Principales alteraciones del sistema inmune:

- No funcionamiento: Inmunodeficiencias
- Pérdida de la capacidad de distinguir lo propio de lo no propio: Reacciones autoinmunes
- Reacción desproporcionada: Hipersensibilidad

DISORDERS OF THE IMMUNE SYSTEM

*

Immunodeficiency

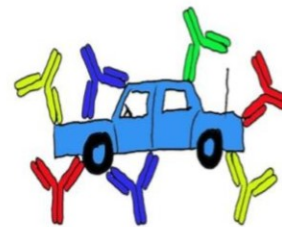
- **Too little**

* Hypersensitivity

- **Too much**

* Autoimmunity

- **Misdirected**



Autoimmunity

© copyright 2000 gary reynolds/istockphoto. For more go to istockphoto.com

Principales alteraciones del sistema inmune en el Sd de Kabuki

- Muchos niños con síndrome de Kabuki tienen número **un gran número de infecciones. (50–80 %)**
- Algunos niños con SK tienen un sistema inmunológico que no funciona correctamente. **Por escasa respuesta (infecciones) y por equivocada autoinmunidad**



Algunos autores refieren un defecto inmune muy parecido IDVC

Alteraciones del sistema inmune en el Sd de Kabuki

1. Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, Hata A, Matsui I. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies associated with postnatal dwarfism and mental retardation. J Pediatr. 1981;99(4):570-3.
2. Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. J Pediatr. 1981;99(4):565-9.

**Primeras descripciones
del S. de Kabuki**

**Ya se comenta que estos niños tiene
infecciones óticas y respiratorias de
repetición**

Alteraciones del sistema inmune en el Sd de Kabuki

Table 1 Summary of all immunological characteristics reported for patients with Kabuki syndrome

Age (years)	Sex	IgA	IgG	Autoimmunity	Infection history	Genetic analysis	References	Years
1	M	NA	NA	Sclerosing cholangitis	OM, UTI	NA	[52]	1998
1	F	↓↓	nl	–	PN	NA	[44]	2002
1	F	↓	nl	–	OM, UTI	NA	[9]	2005
1	F	↓↓↓	↓↓	–	–	NA	[9]	2005
1	M	↓	nl	–	OM, PN	NA	[9]	2005
1	M	↓	nl	–	OM, PN	NA	[9]	2005
1	M	↓↓↓	nl	–	OM	KMT2D: P2550Rfs2604X	[10]	2014
1	M	nl	nl	–	OM	KMT2D: Q5379X	[10]	2014
2	M	↓↓↓	nl	–	OM	KMT2D: C5109F	[10]	2014
2	M	↓	↓	–	PN	NA	[9]	2005
3	M	NA	NA	–	OM	KDM6A: c.2515_2518del	[7]	2012
3	F	↓↓↓	↓	VT, ITP, neutropenia	Chronic diarrhea	NA	[37]	2004
4	F	↓	nl	–	–	NA	[9]	2005
4	M	nl	nl	ITP, AIHA, leukopenia	–	NA	[11]	2005
4	F	nl	nl	Anemia (AIHA?)	UTI	NA	[36]	2009
4	M	nl	nl	ITP	OM	NA	[42]	2001
5	F	nl	↓	–	OM	NA	[9]	2005
5	M	nl	nl	–	OM	–	–	–
5	M	nl	nl	–	PN	–	–	–
5	M	nl	nl	ITP	OM	–	–	–
5	F	NA	NA	Hyperthyroidism	OM	–	–	–
5	F	↓↓	NA	HT, VT	–	–	–	–
6	M	nl	↓G2	–	OM, UTI	–	–	–
6	M	nl	nl	ITP	OM	–	–	–
6	M	nl	nl	Arthritis?	PN, OM	–	–	–
6	F	nl	↓	–	OM	–	–	–
6	M	↓↓	nl	–	OM, PN, UTI	–	–	–
7	F	↓↓	↓↓	ITP	–	–	–	–
7	F	nl	↓	–	OM, PN	–	–	–
7	M	nl	↓	ITP	PN	–	–	–

Immunol Res
DOI 10.1007/s12026-015-8707-4



INTERPRETIVE SYNTHESIS REVIEW ARTICLE

Epigenetic control of the immune system: a lesson from Kabuki syndrome

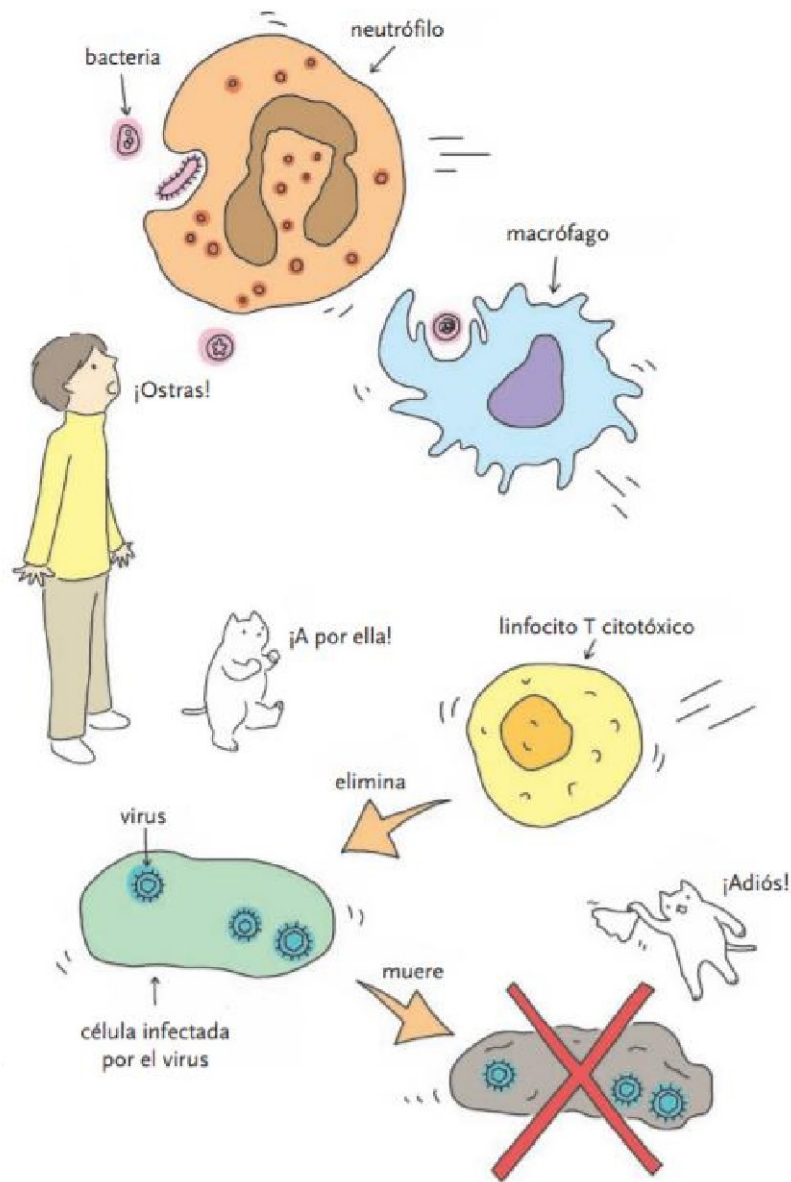
Stefano Stagi¹ · Anna Virginia Gulino² · Elisabetta Lapi¹ · Donato Rigante³

Alteraciones del sistema inmune en el Sd de Kabuki

- Mayoría de los pacientes presentan cifras bajas de alguna inmunoglobulina ANTICUERPOS
 - Déficit de IgA
 - Déficit de IgG
- Defecto en el mantenimiento de la memoria inmune
- AUNTOINMUNIDAD



Tres maneras de destruir un germen patógeno

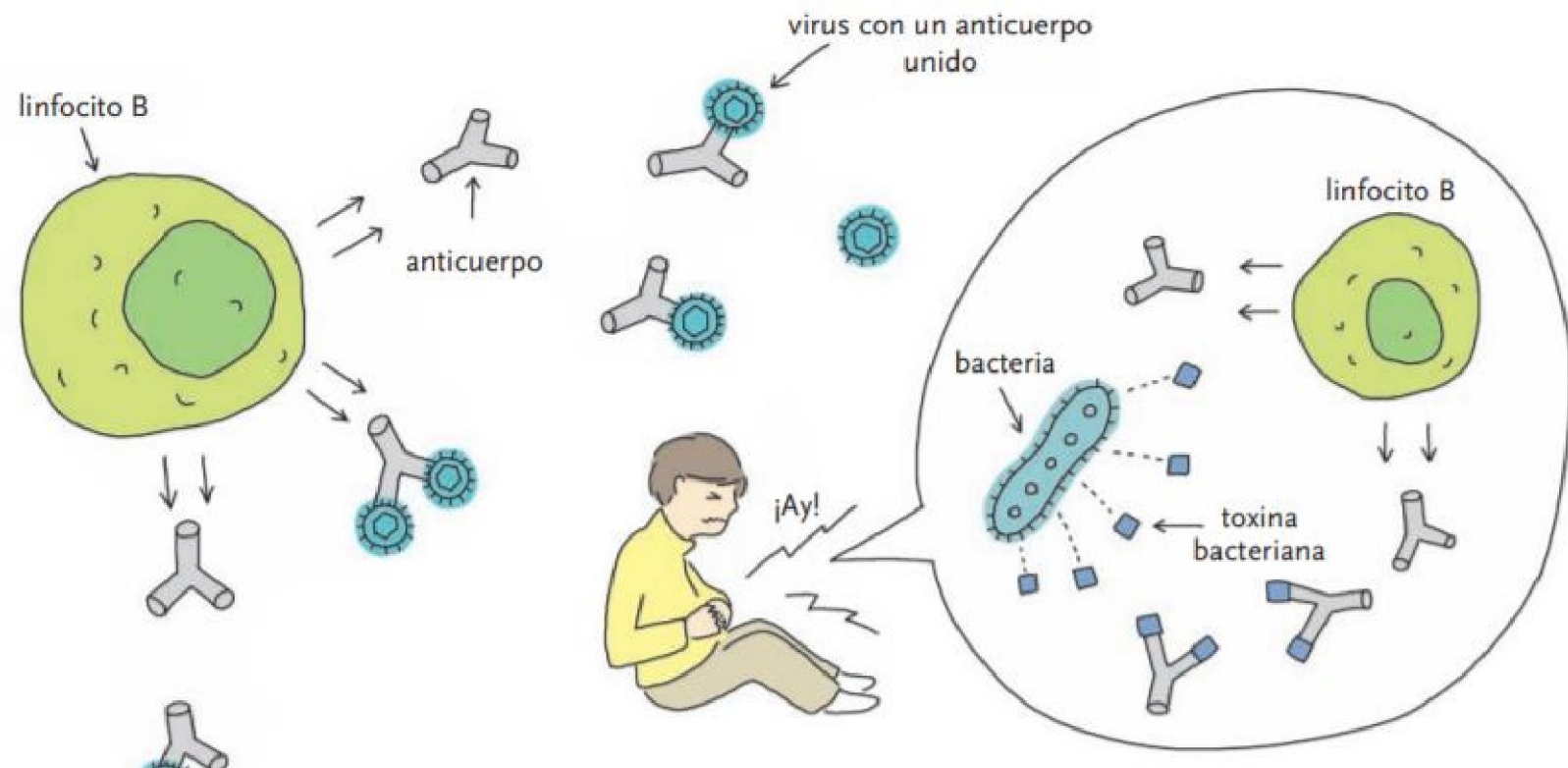


1.-Fagocitandolo enteros

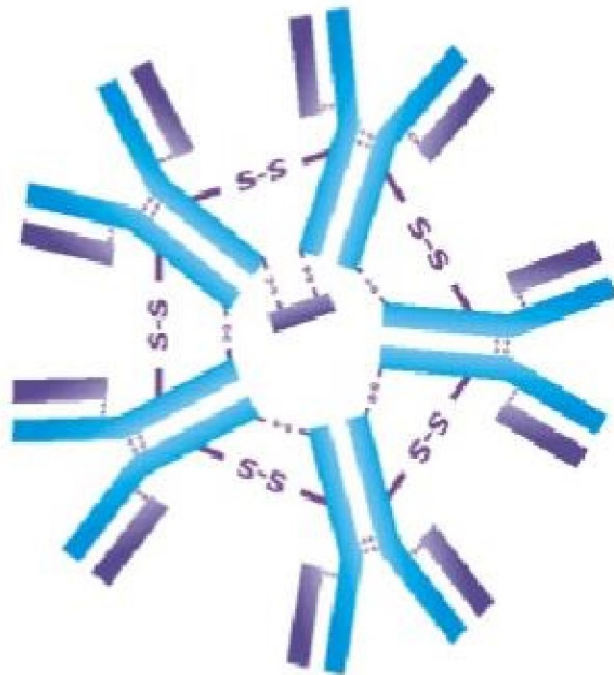
2.-Matando a las células infectadas

Tres maneras de destruir un germen patógeno

3.-Recubriéndolos de anticuerpos



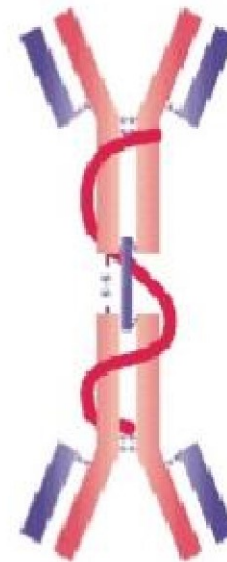
TIPOS DE ANTICUERPOS O INMUNOGLOBULINAS



IgM



IgG



IgA



IgE



IgD



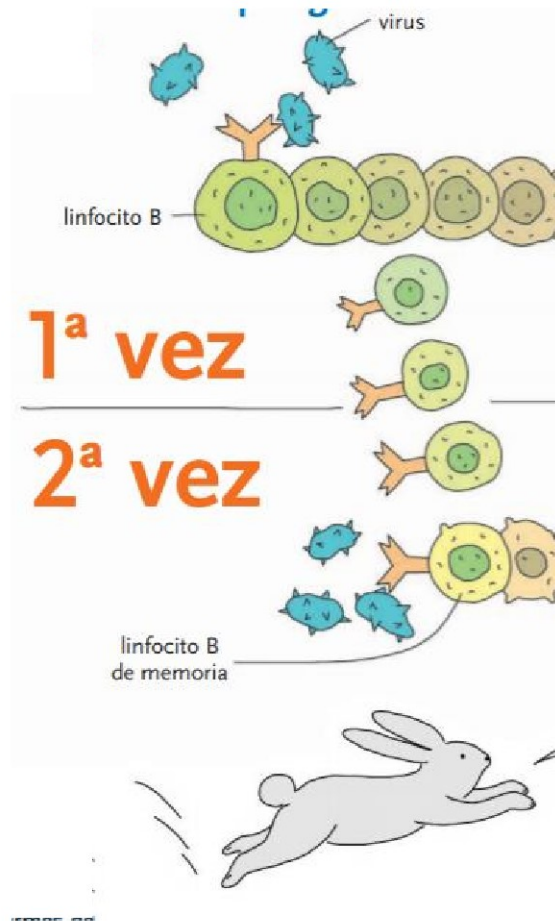
Defecto de inmunoglobulinas

ANTICUERPOS

- Defecto de Anticuerpos (IgG IgA)
 - Los anticuerpos (también llamados inmunoglobulinas) son producidas por células inmunes y se encuentran en la sangre.
 - Hay una posibilidad mucho mayor de que una persona tenga una infección,
 - Será más difícil para el cuerpo luchar contra la infección.
 - La gravedad de las infecciones dependerán de cuáles de estas clases son bajas, y cuán bajos son los niveles.
 - Los niveles de cada clase de anticuerpo se puede medir fácilmente con un análisis de sangre.



Memoria inmunológica



El sistema inmunitario recuerda todos los patógenos que han infectado al individuo, de tal modo que, si volviera a entrar en contacto con ellos, no se pondrías enfermo.

Cuando un linfocito B de memoria se encuentra de nuevo con el patógeno al que debía recordar, comienza a trabajar inmediatamente y produce cantidades enormes de anticuerpos en pocos días.

Tratamiento



CASO 1º

MOTIVO DE CONSULTA

- INMUNO-ALERGIA INFANTIL

Niña de 10 años derivada por nuestra Genetista para estudio y evaluación por riesgo de alteraciones inmunológicas por su patología de base.

Seguimiento multidisciplinar

- **Genética:** Seguimiento por síndrome Kabuki - mutación KMT2D
- **Neuropediatría:** crisis convulsivas
- **Psiquiatría:** Trastorno de conducta.
- **Urología:** Infecciones urinarias de repetición.
- **Dermatología:** nevus melanocíticos
- **Cardiología:** HTA y cardiopatía
- **Odontología:** Se confirma la agenesia de 3 incisivos definitivos.
- **Endocrino:** Hipotiroidismo.
- **Digestivo:** ferropenia; RGE; subclínico sin requerir tratamiento
- **Ortopedia:** Genu valgo importante

HISTORIA ACTUAL

Se trata de una niña de 10 años en seguimiento multidisciplinario.

Presenta infecciones recurrentes

Infecciones urinarias de repetición.

Infecciones ORL persistentes

Neurológico retraso psicomotor

Locomotor: hiperlaxitud, no fracturas

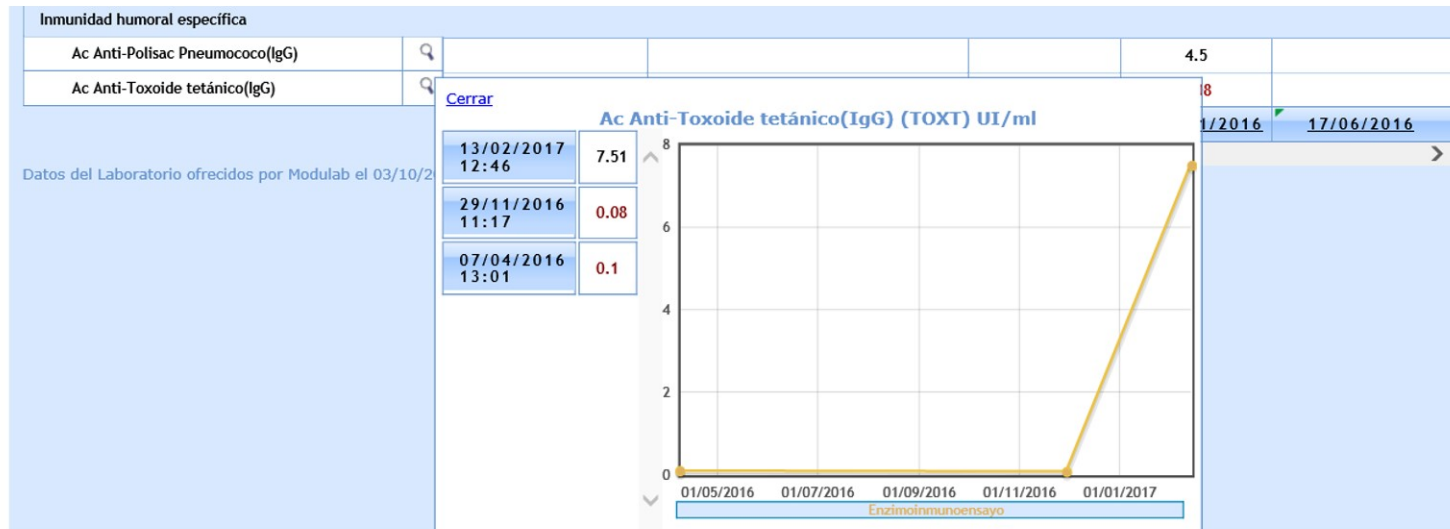
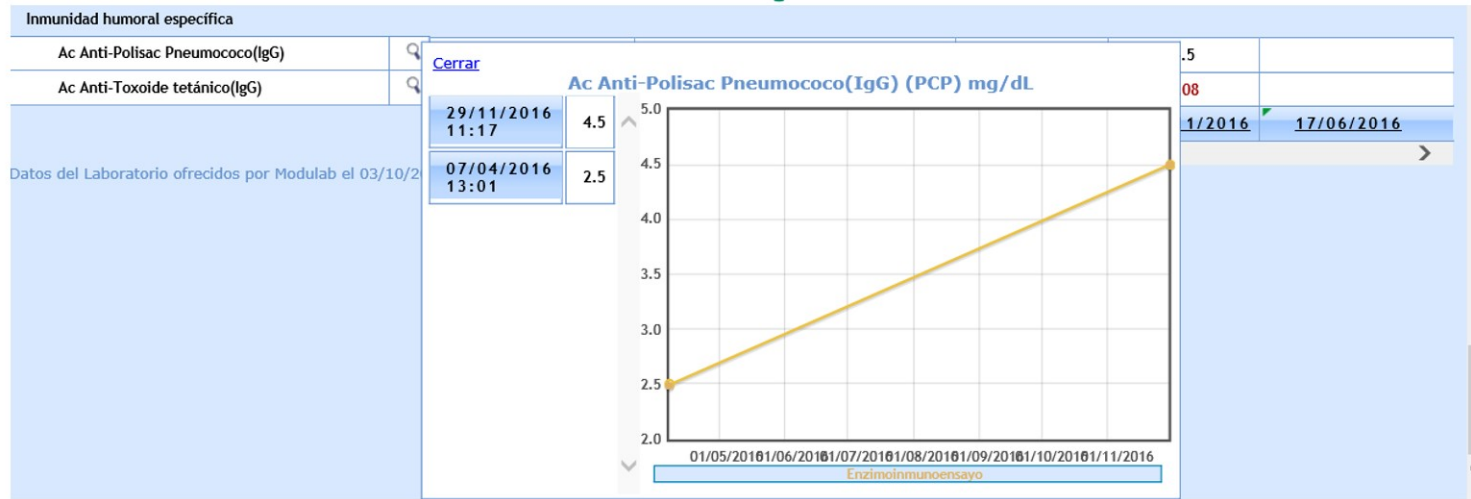
Exploración física: Sin datos relevante en el momento de la exploración

ESTUDIO INMUNOLÓGICO

- Estudio de autoinmunidad : ANA y **Ac AntiTiroideos positivos.**
- Niveles de complemento normales.
- Subpoblaciones linfocitarias conservadas
- Memoria Inmunológica conservada
- **Bajos niveles de Anticuerpos IgG e IgA**



Evaluación de la respuesta Ag específica



Autoinmunidad

El SI ataca a sus propios órganos y tejidos corporales sanos.



Existe una respuesta inmunitaria exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo.

Alteraciones del sistema inmune en el Sd de Kabuki

- Manifestaciones autoinmunes
 - Sangre (anemia (AHA), plaquetas bajas (PTI).
 - Tiroiditis autoinmune que afectan la tiroides
 - Vitíligo, la piel, una disminución en el pigmento de la piel)



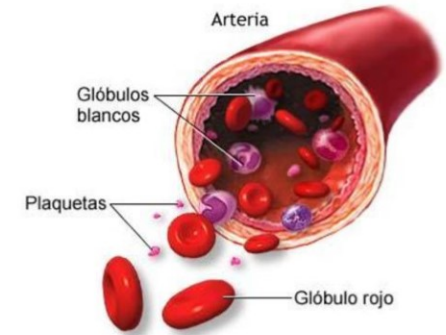
CASO 2º

- Niña 3 años derivada por Hematología para evaluación inmunología.
- Reciente diagnostico de Síndrome de Kabuki al encontrarse una mutación en el gen KTM2D

Seguimiento multidisciplinar

- Leve retraso psicomotor con hipotonía en seguimiento por Neurología y rehabilitación.
 - CIV muscular restrictiva cerrada espontáneamente
 - Displasia de caderas: requiriendo arnés (Pavlick y Frejka), revisiones ortopédicas
 - OFT con FO normal, revisiones anuales. Obstrucción CLN corregida.
- Estrabismo del ojo izquierdo post-neurocirugía corregido mediante oclusión.
- HISTORIA INFECCIONES: No neumonías ni catarros frecuentes

Autoinmunidad

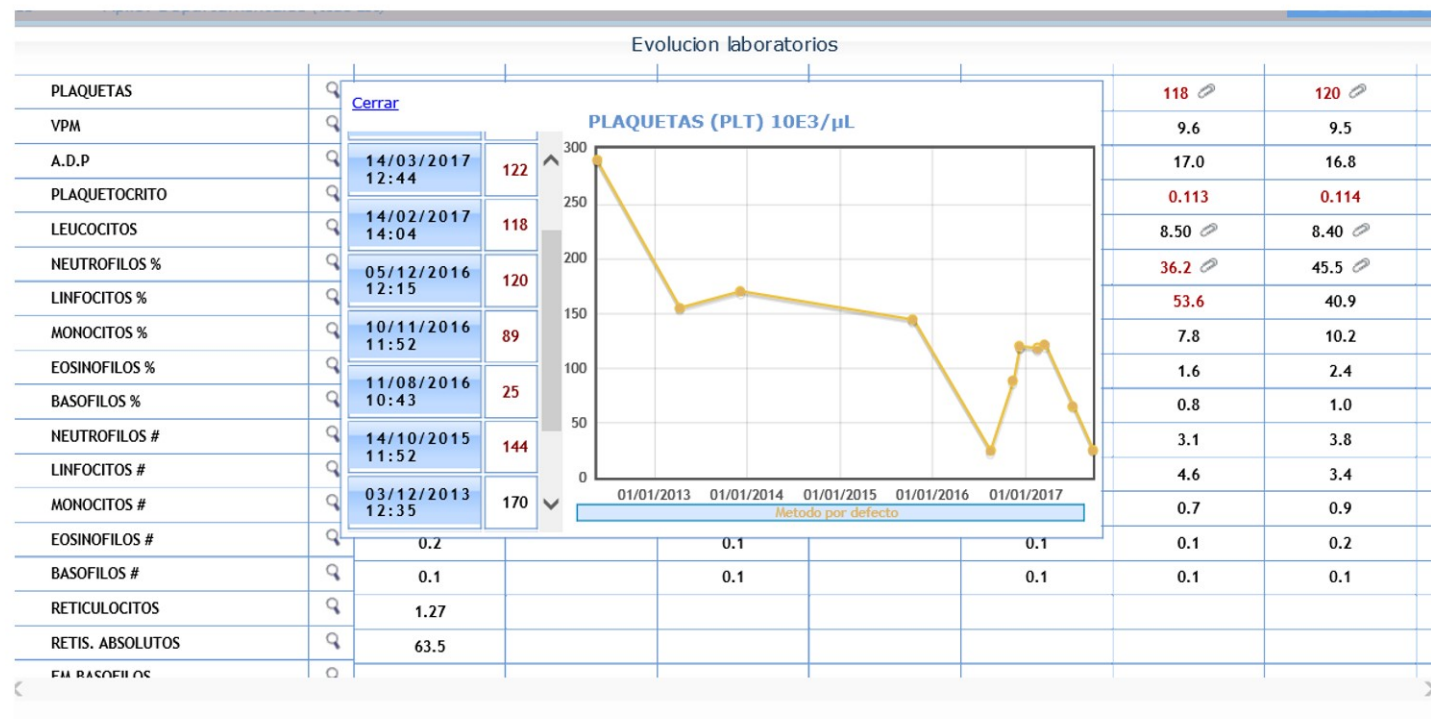
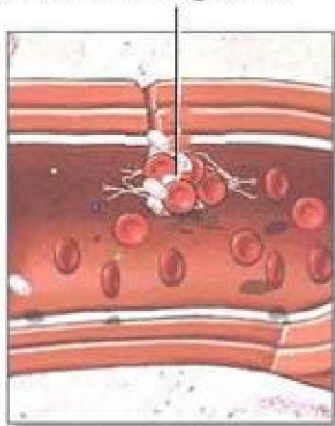


- Ingreso septiembre 16 por **trombocitopenia grave** de 3000 plaquetas/uL. Administración de GGIV 0,8g/kg. Aspirado-biopsia MO: trombocitopenia megacariocítica. Citogenética sin alteraciones.
- Primera recaída a los 10 días= **5000 plaquetas/uL**-> Ingreso y tratamiento con prednisona
- Segunda recaída Noviembre 2016= **11.900 plaquetas** -> Ingreso y tratamiento con GGIV
- Tercera recaída: agosto /17= **3000 plaquetas** -> Ingreso y tratamiento con GGIV

Estudio inmunológico

- Estudio de autoinmunidad : ANA y Ac AntiTiroideos negativos.
- Niveles de complemento si activo desciende.
- Subpoblaciones linfocitarias conservadas
- Memoria Inmunológica conservada
- Niveles de Anticuerpos IgG, IgM , IgA, IgE
- AUTOINMUNIDAD FRENTE A SUS CELULAS DE LA SANGRE

Coágulo de sangre
en el vaso sanguíneo



Management of Kabuki Syndrome

A Clinical Guideline

Kabuki Syndrome Guideline Development Group



Estudios a realizar: Seguimiento

- MULTIDISCIPLINAR
- El control periódico en la Consulta de Inmunopediatria
- Hemograma y bioquímica general con hormonas
 - Niveles de inmunoglobulinas y subclases a todos los pacientes con Sd de Kabuki a partir del primer año de vida
 - Niveles de Acs específicos frente a las vacunas
 - Estudio de las subpoblaciones linfocitarias incluida perfil memoria
 - Estudio de autoinmunidad. (autoacti y complemento)

Proyecto: Disfunción inmune en síndrome de Kabuki.

Efectos sobre la homeostasis inmune, incidencia de enfermedades y evolución clínica en población pediátrica.



La unión para llegar al conocimiento

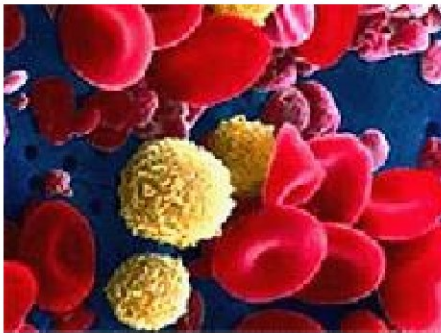


Elena Seoane Reula
Inmuno-Alergia Infantil
HGU GREGORIO MARAÑÓN
Grupo de trabajo de Inmunología Clínica de la SEICAP
Comité de Inmunología Clínica de la SEI
Comité de Inmunología de la SEAIC

Objetivo: El conocimiento

El **objetivo principal** del proyecto es:

Establecer los efectos y consecuencias de la disfunción INMUNE que se produce en el SD DE KABUKI sobre la desregulación inmune y la incidencia de enfermedades asociadas en la infancia.



Proyecto de colaboración multidisciplinar

- El proyecto se llevará a cabo gracias a la colaboración de varias Secciones clínicas que trabajan en el área Materno Infantil del HGU Gregorio Marañón:
 - Genética clínica
 - Inmuno-Alergia infantil
 - CESUR de cardiopatías congénitas Infanto-juvenil
 - Laboratorio de Inmunoregulación del IISGM.
- Este equipo multidisciplinar posee una larga experiencia en investigación, en la que se suman el conocimiento de las técnicas de estudios celulares con la experiencia clínica en el campo de la Inmunología Clínica en la población infantil, y que aseguran la correcta realización de este proyecto.

Proyecto de colaboración multidisciplinar

- Este equipo multidisciplinar posee **una larga experiencia en investigación**, en la que se suman el conocimiento de las técnicas de estudios celulares con la experiencia clínica en el campo de la Inmunología Clínica en la población infantil,.

ACCESO ADMIN MAPA WEB EMPLEO CONTACTO SUGERENCIAS/RECLAMACIONES

IIGM
 INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA GREGORIO MARAÑÓN

PORTADA ORGANIZACIÓN INVESTIGACIÓN INNOVACIÓN INFRAESTRUCTURAS ACTUALIDAD DOCUMENTACIÓN LA FUNDACIÓN

Portada » Investigación » Áreas de Investigación » Área 5: PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE » Grupo 6: Regulación y homeostasis inmune en patologías relacionadas con el sistema inmunológico

ÁREA 5: PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE
 Grupo 1: Fisiopatología e investigación clínica de las enfermedades de base inmunológica e inflamatoria crónicas
 Grupo 2: Biología molecular del VIH
 Grupo 3: Enfermedades sistémicas de base autoinmune

Grupo 6: Regulación y homeostasis inmune en patologías relacionadas con el sistema inmunológico
 Información Líneas de Investigación Datos de Actividad
 Código de grupo: 5.6
 Tipo de grupo: Emergente
 Descripción del grupo: Regulación y homeostasis inmune en patologías relacionadas con el sistema inmunológico
 Jefe de Grupo: Rafael Correa Rocha

REVISIÓN

Acta
PEDIÁTRICA

(Acta Pediatr Esp. 2006; 64: 203-207)

Re población inmune en niños con anomalía de DiGeorge

R. Correa Rocha, I. Galán Carrillo, E. Seoane, M.A. Muñoz Fernández
 Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

El síndrome de DiGeorge es un defecto heterogéneo relacionado con una embriogénesis anormal de la tercera y la cuarta bolsa faríngea. Los pacientes con esta anomalía suelen presentar alteraciones en el timo, que conducen, en muchos casos, a una deficiencia en la respuesta de las células T, así como a alteraciones cardíacas, hipocalcemia, hipoparatiroidismo, dimorfismo facial y retraso psicomotor. En la mayoría de los casos, se ha identificado como responsable de esta anomalía la delección 22q11.2, que comprende genes como el UFD1L, TBX1 y CRKL, que se muestran como firmes candidatos a estar asociados con esta enfermedad. Sin embargo, existe una gran variabilidad en las alteraciones que aparecen en los distintos individuos con esta alteración cromosómica. La gravedad de la inmunodeficiencia observada en estos pacientes varía entre una función de células T similar a la de los individuos sanos y una ausencia total de células T en circulación. En estos casos



The Journal of Pediatrics

Volume 164, Issue 4, April 2014, Pages 882–889



Original Article

Low Thymic Output, Peripheral Homeostasis Deregulation, and Hastened Regulatory T Cells Differentiation in Children with 22q11.2 Deletion Syndrome

Sara Ferrando-Martínez, PhD^{1,2}, Raquel Lorente¹, Dolores Gurbindo, MD, PhD³, M^a Isabel De José, MD, PhD⁴, Manuel Leal, MD, PhD², M^a Angeles Muñoz-Fernández, MD, PhD^{1,5}, Rafael Correa-Rocha, PhD¹.

