SEMI
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

FEMI
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

GEAS
Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

XIV REUNIÓN GEAS

GRUPO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

21-22 OCTUBRE 2021

Madrid HOTEL MELIÁ AVENIDA AMÉRICA

ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS Y PACS, ¿CORRELACION O CAUSALIDAD?

GM Lledó-Ibáñez, V Serrano, N Ramírez, M Ruiz Urbistondo, O Araujo,

G Espígol Frigolé, G Espinosa

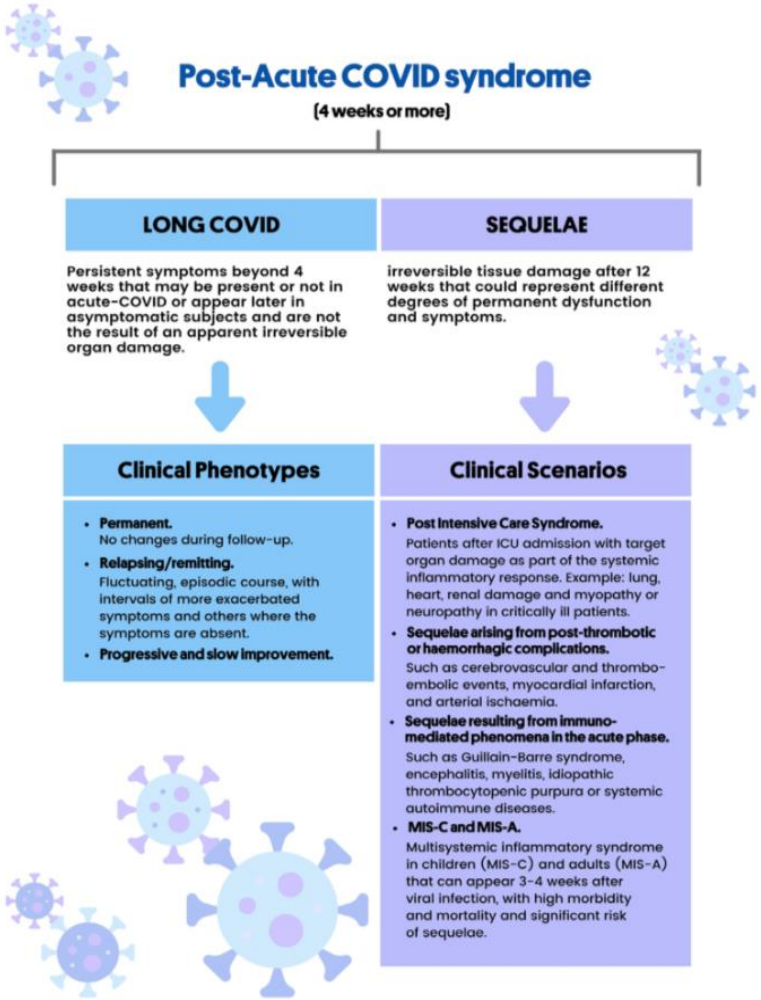
Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

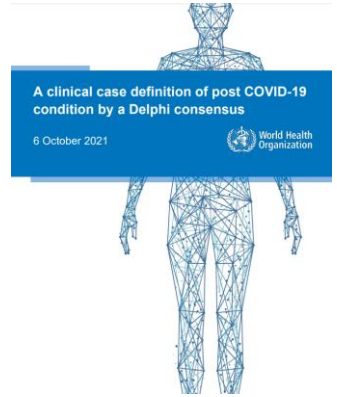
Hospital Clínic de Barcelona

Indice

- Introducción
- Material y Métodos
- Resultados
- Discusión
- Conclusiones

Intro I: Definición





Post COVID-19 condition occurs in individuals with **a history of probable or confirmed SARS-CoV-2** infection, **usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis.** Common symptoms include **fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction** but also others* and generally have an **impact on everyday functioning.** Symptoms may be **new onset** following initial recovery from an acute COVID-19 episode or **persist** from the initial illness. Symptoms may also **fluctuate** or **relapse** over time.

A separate definition may be applicable for children.

Notes:
There is no minimal number of symptoms required for the diagnosis; though symptoms involving different organs systems and clusters have been described.
*A full list of described symptoms included in the surveys can be found in Annexes 2 .

Definitions:
Fluctuate – a change from time to time in quantity or quality.
Relapse – return of disease manifestations after period of improvement.
Cluster – two or more symptoms that are related to each other and that occur together. They are composed of stable groups of symptoms, are relatively independent of other clusters, and may reveal specific underlying dimensions of symptoms *(32)*.

https://www.isglobal.org/documents/10179/6022921/3+GCMSC+report+post-acute+covid+syndrome.pdf/8d7d0410-6606-49d7-b4ec-b8566a048e8b

Intro II: Antecedentes (revisión de hemeroteca)

- Agente microbiológico como *trigger* de enfermedades inmunomediadas
- Antecesores NO coronavirus
- Antecesores coronavirus

From microbiome to infectome in autoimmunity

Dimitrios P. Bogdanos and Lazaros I. Sakkas — 2017

Review

Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms

Maria K. Smatti [1], Farhan S. Cyprian [2], Gheyath K. Nasrallah [1,3], Asmaa A. Al Thani [1,3], Ruba O. Almishal [2] and Hadi M. Yassine [1,3,*] — 2019

Review Article

Coronavirus-induced autoimmunity

Valéry Salle

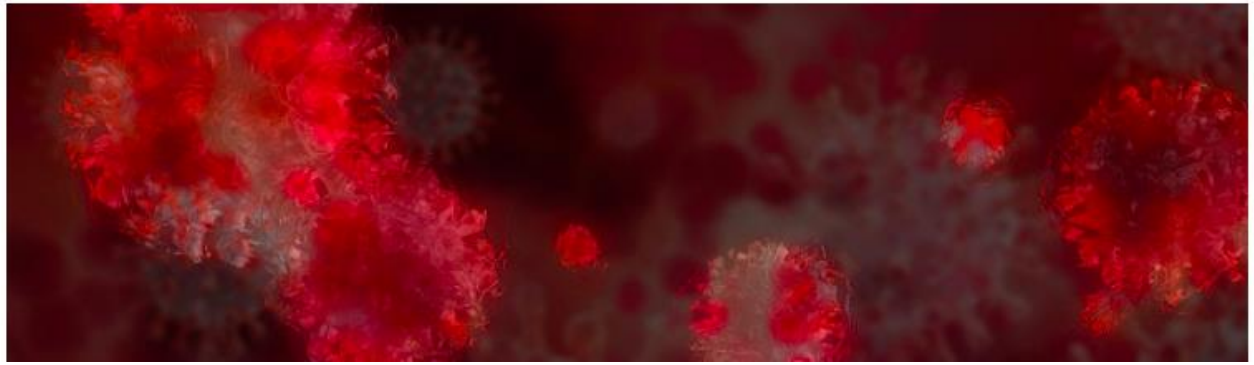
Department of Internal Medicine, Amiens University Hospital, 1 place Victor Pauchet, Amiens 80054, France — 2021

What's causing long COVID?

Scientists are looking for the mechanism behind the condition...

16 August 2021/ Interview with Akiko Iwasaki, Yale University

Part of the show Long COVID: What we now know



What's the mechanism behind why some people are developing these syndromes? Chris Smith spoke to Yale Immunologist Akiko Iwasaki...

Akiko - So there are a couple of theories that are now posed to explain long COVID. One is a lingering virus or a viral reservoir that persists in a person that can stimulate chronic inflammation. The other possibility is autoimmunity; that even a mild viral infection can trigger autoimmunity, which has long-term consequences.

https://www.thenakedscientists.com/articles/interviews/whats-causing-long-covid

Covid-19 and autoimmunity

Michael Ehrenfeld, Angela Tincani, Laura Andreoli, Marco Cattalini, Assaf Greenbaum, Darja Kanduc, Jaume Alijotas-Reig, Vsevolod Zinserling, Natalia Semenova, Howard Amital, Yehuda Shoenfeld

Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19

Caroline Galeotti and Jagadeesh Bayry

Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review

Kuo-Tung Tang, Bo-Chueh Hsu and Der-Yuan Chen

Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment

Sanket Shah · Debashish Danda · Chengappa Kavadichanda · Saibal Das · M. B. Adarsh · Vir Singh Negi

Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis

Jacopo Ciaffi, Riccardo Meliconi, Piero Ruscitti, Onorina Berardicurti, Roberto Giacomelli and Francesco Ursini

COVID-19: Infection or Autoimmunity

Timothy Icenogle

Tim Icenogle MD, PLLC, Spokane, WA, United States

The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity

Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19

Yhojan Rodríguez, Lucia Novelli, Manuel Rojas, Maria De Santis, Yeny Acosta-Ampudia, Diana M. Monsalve, Carolina Ramírez-Santana, Antonio Costanzo, William M. Ridgway, Aftab A. Ansari, M. Eric Gershwin, Carlo Selmi, Juan-Manuel Anaya

The potential similarities of COVID-19 and autoimmune disease pathogenesis and therapeutic options: new insights approach

Sahar Najafi · Elham Rajaei · Rezvan Moallemian · Forough Nokhostin

Introducción III: COVID19/PACS & AI

- Agente causal: **SARS-CoV2 tiene > 30.000 N ➔ Transcriptoma complejo (1).** ⇑⇑ Epítopos

- Huésped. **Cómo responde a la infección ➔ *Fallos del sistema***

  - **SDRA ➔ Tormenta de citocinas** [**Fajgenbaum et al**. N Engl J Med 2020;383/2255-73.**Prieto-Perez L**. Mod Pathol. (2020) 33:2139– 46. **Prilutskiy A.** Am J Clin Pathol. (2020) 154:466–74]

  - **Mecanismos de AUTOINMUNIDAD inducidos por *patógenos***

    - ***Mimetismo molecular, Activación "por espectador" (Bystander activation), Propagación del epítopos*** [**Smatti**. Viruses. 2019 Aug 19;11(8):762. **Pacheco**. Journal of Autoimmunity 103 (2019) 102301. **Zhou**. Archives of Medical Research, 2021. doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.012. **Rodriguez**. Journal of Autoimmunity, PMID 102506]
    - ***Activación policlonal célula B con producción de Ac*** [**Dotan** A. Autoimmun Rev. 2021 Apr;20(4):102792. **Schiaffino MT**. J Infect Dis. 2020 Oct 1;222(9):1439-1443]
    - ***Extenuación de CD8, desequilibrio LTh17/Ltreg*** [**Chen G**. J Clin Invest. 2020;130(5):2620–9. **Liu J.** EBioMedicine. 2020;55:102763]
    - ***Endotelitis + (micro/macro)trombosis y NETosis*** [**Zuo Y, Knight JS**. medRxiv [Preprint]. 2021 Apr 5:2021.03.31.21254692. **Sawadogo SA**. Immunol Lett. 2020 Dec;228:35-37. **Papayannopoulos, V**. *Nat Rev Immunol* 18**,** 134–147 (2018). (4) **Dotan A**. Autoimmun Rev. 2021 Apr;20(4):102792. (5) **Fogarty, H**, et al; J Thromb Haemost. 2021; 19: 2546– 2553. https://doi.org/10.1111/jth.15490]

Objetivo

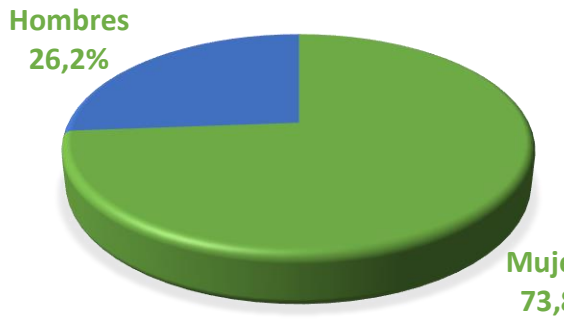
Estimar la prevalencia de EAS/EAOE en la cohorte de pacientes con PACS

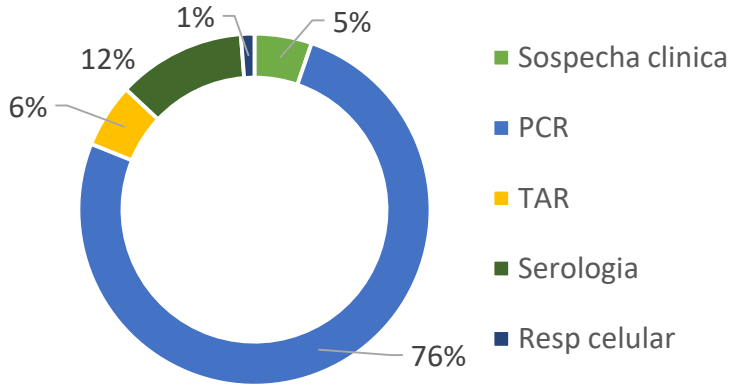
Material & Métodos

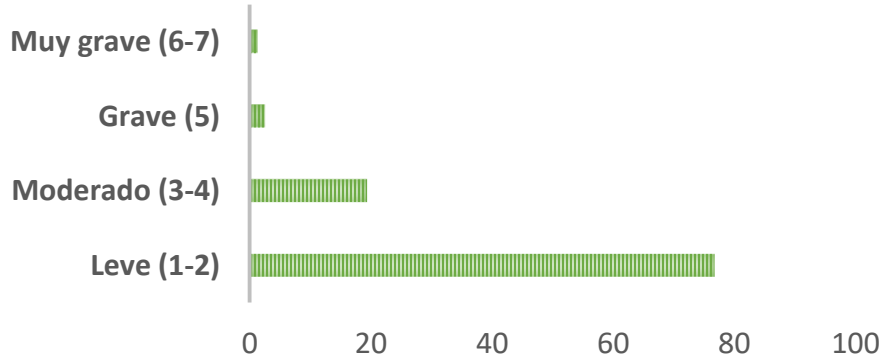
- Análisis prospectivo de una cohorte de pacientes con PACS
- Tiempo de estudio: Agosto/2020- Agosto/2021
- Análisis univariado y bivariado de parámetros clínicos y analíticos en pacientes con y sin EAOE/EAS en situación clínica de PACS.
- Soporte SPSS (versión 21)

Resultados I. Descripción de la serie

- N 160 PACS
- 3/4 mujeres
- 1/3 sanitarios
- COVID19
  - Edad media 48,7 años (SD 12,7)
  - Técnicas Dto: > 80% PCR/TAR
  - Gravedad: 77% leve (0-2 escala OMS)



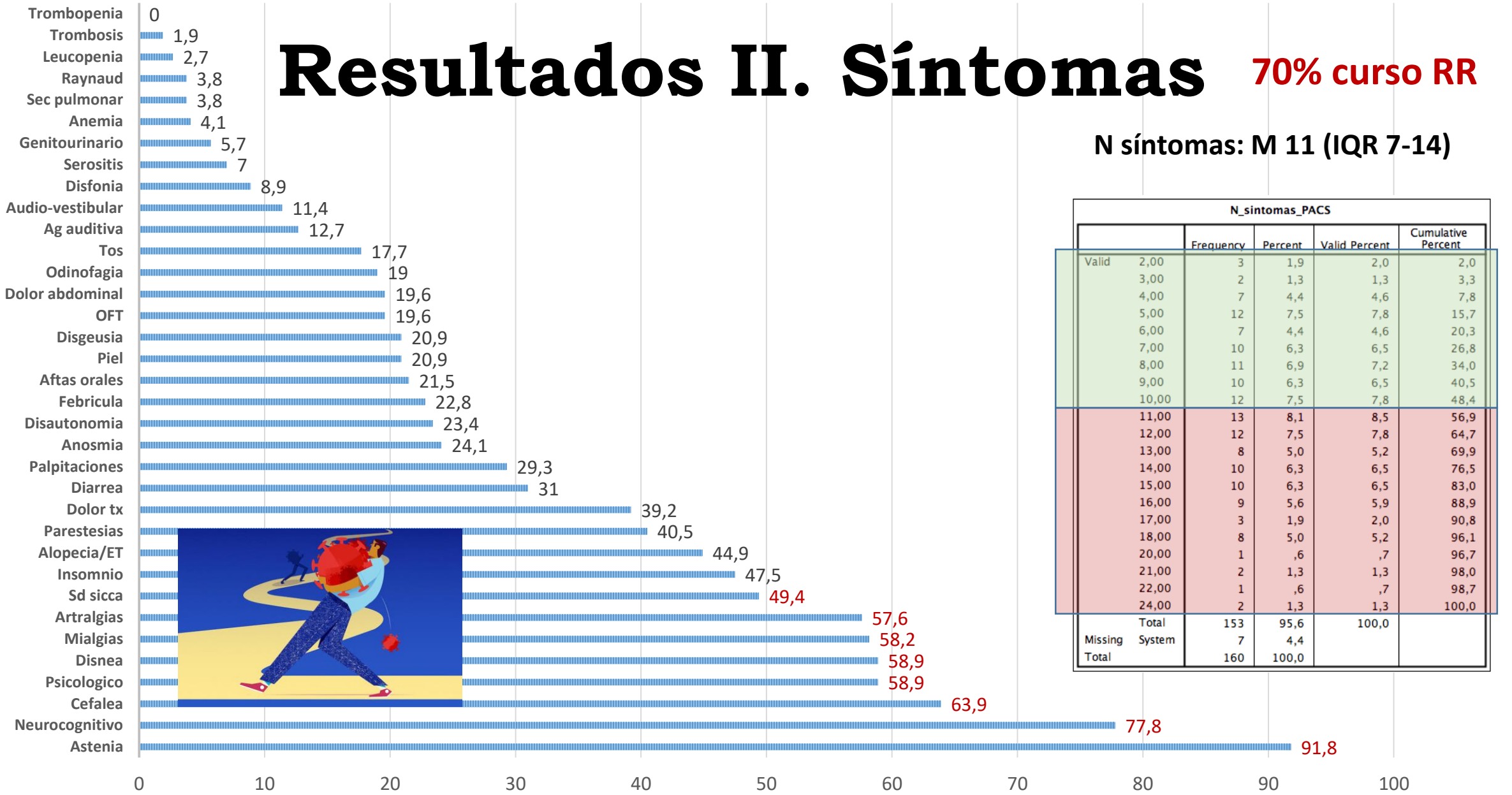




Resultados II. Síntomas

70% curso RR

N síntomas: M 11 (IQR 7-14)



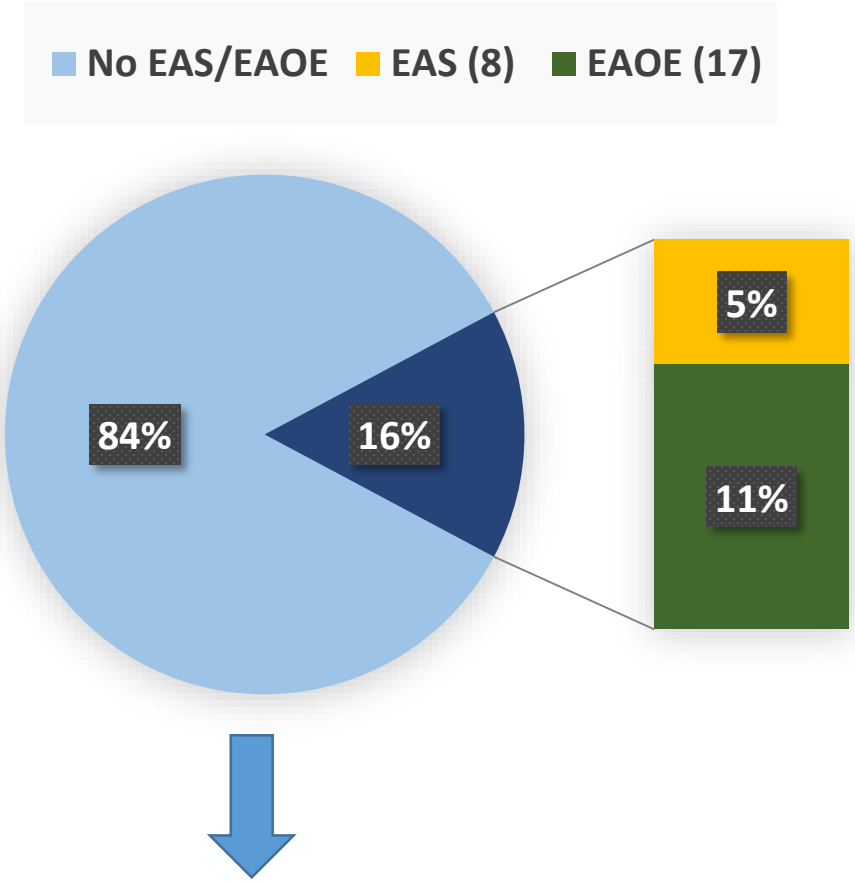
N_sintomas_PACS

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2,00	3	1,9	2,0	2,0
	3,00	2	1,3	1,3	3,3
	4,00	7	4,4	4,6	7,8
	5,00	12	7,5	7,8	15,7
	6,00	7	4,4	4,6	20,3
	7,00	10	6,3	6,5	26,8
	8,00	11	6,9	7,2	34,0
	9,00	10	6,3	6,5	40,5
	10,00	12	7,5	7,8	48,4
	11,00	13	8,1	8,5	56,9
	12,00	12	7,5	7,8	64,7
	13,00	8	5,0	5,2	69,9
	14,00	10	6,3	6,5	76,5
	15,00	10	6,3	6,5	83,0
	16,00	9	5,6	5,9	88,9
	17,00	3	1,9	2,0	90,8
	18,00	8	5,0	5,2	96,1
	20,00	1	,6	,7	96,7
	21,00	2	1,3	1,3	98,0
	22,00	1	,6	,7	98,7
	24,00	2	1,3	1,3	100,0
	Total	153	95,6	100,0	
Missing	System	7	4,4		
Total		160	100,0		

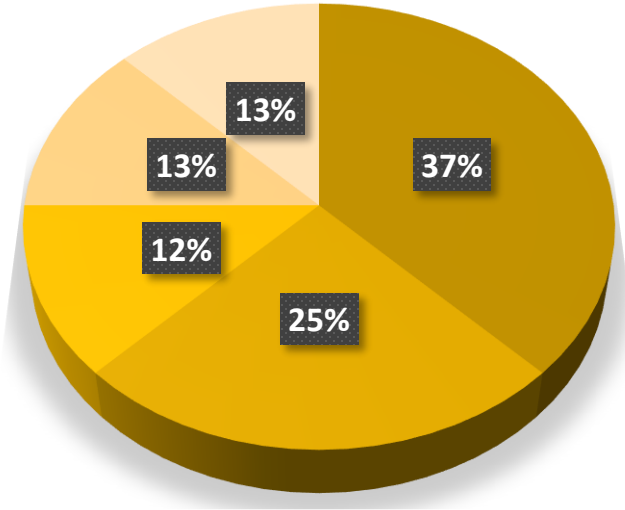
Resultados III. AI, previo & *new*

- Antecedentes familiares de AI: 24,5%.
- N 25 EAS/EAOE iniciales:
  - 8 EAS
  - 17 EAOE
- Se diagnosticaron 28 nuevas EAS/EAOE:
  - 20 EAS
  - 8 EAOE
- Prevalencia final en la cohorte del 33,1%.

Cohorte BASAL

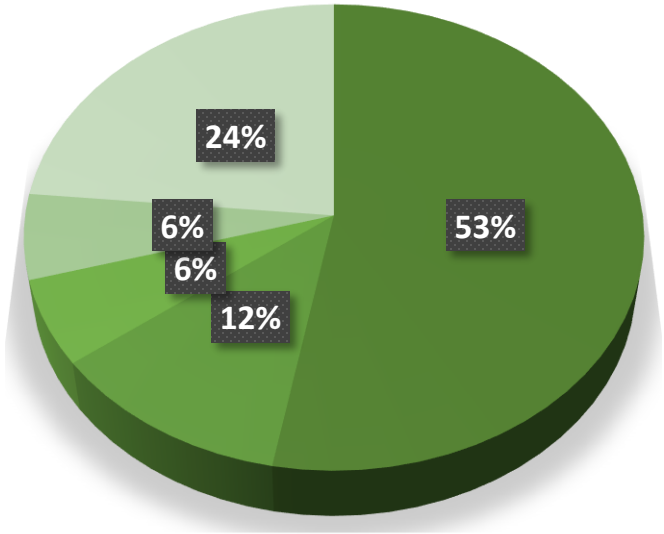


24,5% tenían AF de autoinmunidad



EAS. N 8

- Espondiloartropatia (3)
- AR (2)
- LES (1)
- SS (1)
- Psoriasis (1)

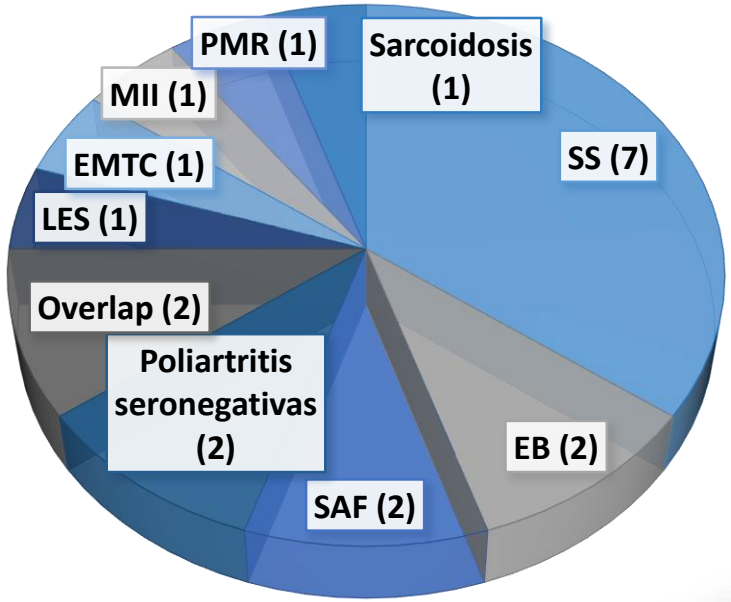


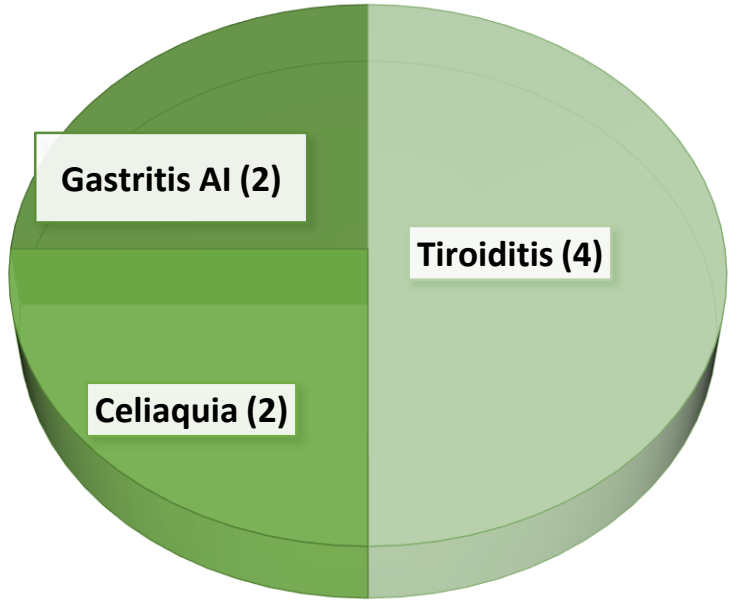
EAOE. N 17

- Tiroiditis (9)
- Dermatosis (2)
- CBP (1)
- EM (1)
- Overlap (4)

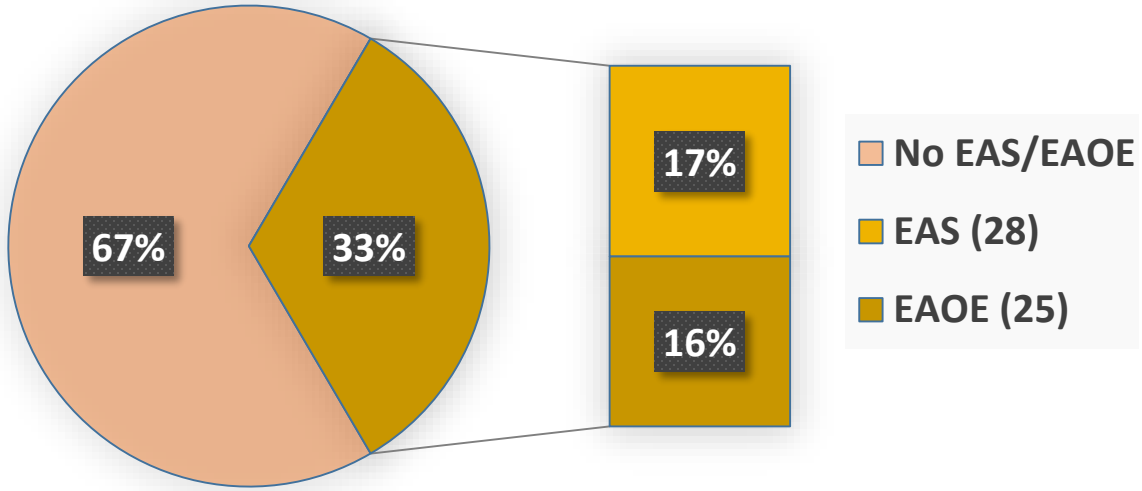
NUEVOS Diagnósticos

20 EAS + 8 EAOE





25 previos + 28 nuevos= 53



33,1%

Resultados IV

- No hubo diferencias respecto a la gravedad de la COVID19, ingreso hospitalario ni respecto al tratamiento (CE y/o biológico)
- No hubo diferencias en el nº de síntomas dentro del PACS, elevación de RFA, leucopenia/linfopenia ni respecto al SF36 (comparativo).
- El título de anticuerpos antinucleares por técnica de IFI en TTR y HEp2 fue superior en los pacientes con diagnóstico de autoinmunidad ($p<0,05$).

	EAS/EAOE	No EAS/EAOE	p
Ingreso HOSP COVID. N(%)	15 (33,3)	21 (19,1)	0,16
Tto CE COVID. N(%)	6 (13,3)	13 (11,8)	0,73
Tto Biológico COVID. N(%)	1 (2,2)	4 (3,6)	0,07
Nº síntomas PACS. M±IQR	12 (8-15)	10 (7-14)	0,08
ANA TTR. M±IQR **%** ≥80	1/80 (80-160) 65%	1/40 (40-80) 47,2%	**0,02**
ANA HEp2	Moderado (moderado-intenso)	Moderado (débil-moderado)	**0,009**
PCR. M±IQR	0,4 (-)	0,4 (-)	0,81
VSG. M±IQR	9 (6-20)	7 (5-17)	0,28
Leucopenia. M±IQR	5690 (5060-7000)	5860 (5050-7110)	0,79
Linfopenia. M±IQR	1800 (1600-2100)	1800 (1500-2300)	0,75
Ferritina. M±IQR	50 (20-112)	70,5 (31-149,5)	0,16
DD. M±IQR	300 (200-760)	300 (200-585)	0,55
SF36 Cambio. M±IQR	4 (4-5)	5 (4-5)	0,91

Discusión

- Fortalezas:
  - Caracterización de pacientes dentro de un análisis clínico y con el soporte de las pruebas complementarias incluidas dentro del estudio secuencial recomendado.
- Limitaciones:
  - La cohorte analizada lleva implícito un sesgo de selección en la derivación desde atención primaria o dentro del mismo hospital (*"son todos los que son, pero no están todos los que son"*… sólo los más sintomáticos o de duración más prolongada)
- *Research Agenda*. Machine learning.
  - **Citoquinas relevantes: IFN-ɣ, IL-2, IL- 4, IL-10 y GM-CSF. Otras citoquinas relevantes identificadas son: IL-8, CCL4 (MIP-1b) y CCL3 (MIP-1a).**

Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning

Bruce K. Patterson[1], Jose Guevara-Coto[2], Ram Yogendra[3], Edgar B. Francisco[1], Emily Long[1], Amruta Pise[1], Hallison Rodrigues[1], Purvi Parikh[4], Javier Mora[3] and Rodrigo A. Mora-Rodríguez[3]*

"PASC Score"= (IFN-g + IL-2)/CCL4-MIP-1b.

S=97%, E= 100%

"Proper T cell activation (high IFN-g+IL-2) but ineffective T cell recruitment (low CCL4) are characteristic features of the failed anti-viral response observed in the PASC group supporting virus persistence."

Patterson BK et al. Front. Immunol. 12:700782. doi: 10.3389/fimmu.2021.700782

Conclusiones

- El SARS-CoV2 puede actuar como *trigger* en la aparición de enfermedades inmunomediadas
- Es necesario un estudio dirigido de síntomas guía y marcadores inmunológicos que confirmen el diagnóstico
- No obstante, aún es preciso identificar por qué y en qué pacientes se prolongan síntomas dentro del escenario clínico del PACS que no se ajustan a ninguna EAS/EAOE
- Las nuevas líneas de investigación que indagan el estudio de la proteómica nos permitirán definir y caracterizar mejor el fenotopo clínico (cluster) del paciente con PACS e incluso conocer mejor potenciales dianas de tratamiento.

Muchas gracias

SEMI
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

FEMI
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

GEAS
Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

XIV REUNIÓN GEAS

GRUPO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

21-22 OCTUBRE 2021

Madrid HOTEL MELIÁ AVENIDA AMÉRICA