

Immunodeficienze

- Congenite o primarie
- Acquisite o secondarie

Immunodeficienze

- Congenite o primarie

Difetti genetici = aumentata suscettibilità alle infezioni con esordio precoce nel neonato o nell'infanzia e occasionalmente in età più avanzata.

Circa l'80% degli individui affetti < 20 anni

Molte sindromi presentano un'ereditarietà legata al cromosoma X, il 70% di esse colpisce i maschi.

Negli USA \approx 1/500 nati con difetto di una delle componenti del sistema immunitario, ma solo una piccola percentuale sviluppa una malattia. Si calcola che l'incidenza cumulativa delle immunodeficienze primarie sintomatiche sia di 1/10000.

Immunodeficienze

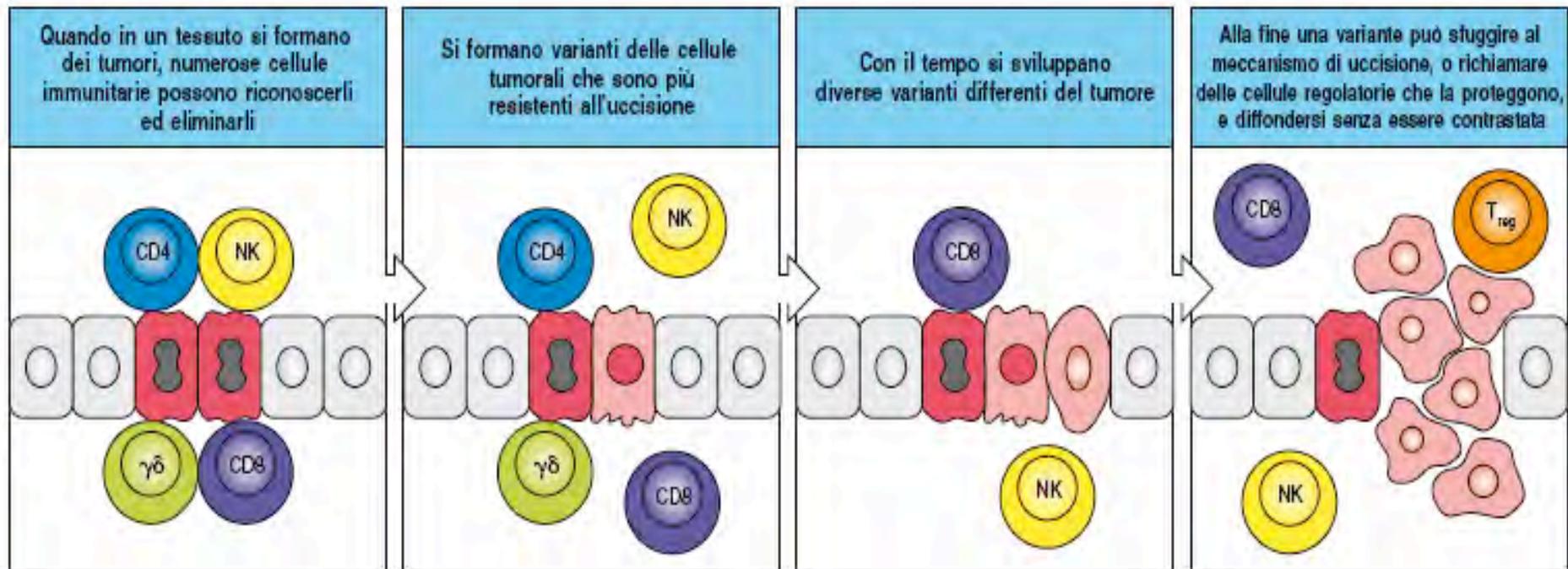
- **Acquisite o secondarie**

Conseguenza di malnutrizione, neoplasie disseminate, trattamenti con farmaci ad azione immunosoppressiva o infezioni a carico delle cellule del sistema immunitario (HIV, agente eziologico della sindrome da immunodeficienza acquisita AIDS = Acquired ImmunoDeficiency Syndrome)

Caratteristiche generali delle immunodeficienze

- La principale conseguenza delle immunodeficienze è un'aumentata suscettibilità alle infezioni
- Le immunodeficienze predispongono anche all'insorgenza di alcuni tipi di neoplasia

Sorveglianza immune = 3 fasi



Eliminazione
= Sorveglianza

Equilibrio = Immunoediting

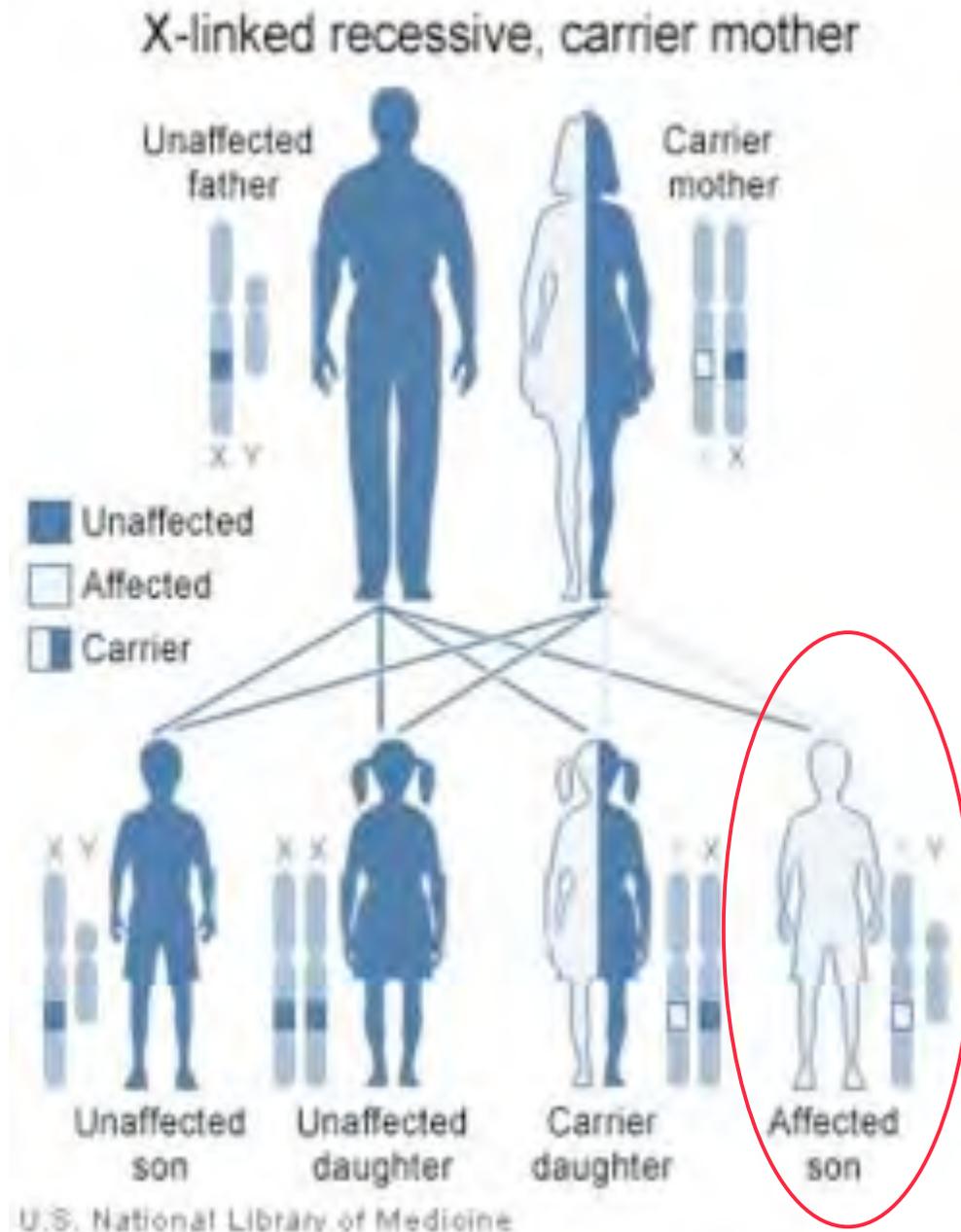
Fuga

Ex: sviluppo di melanoma 1/2 anni dopo il trapianto in 2 pazienti che avevano ricevuto il rene dallo stesso donatore (curato con successo 16 anni prima della sua morte per melanoma maligno)

Caratteristiche generali delle immunodeficienze

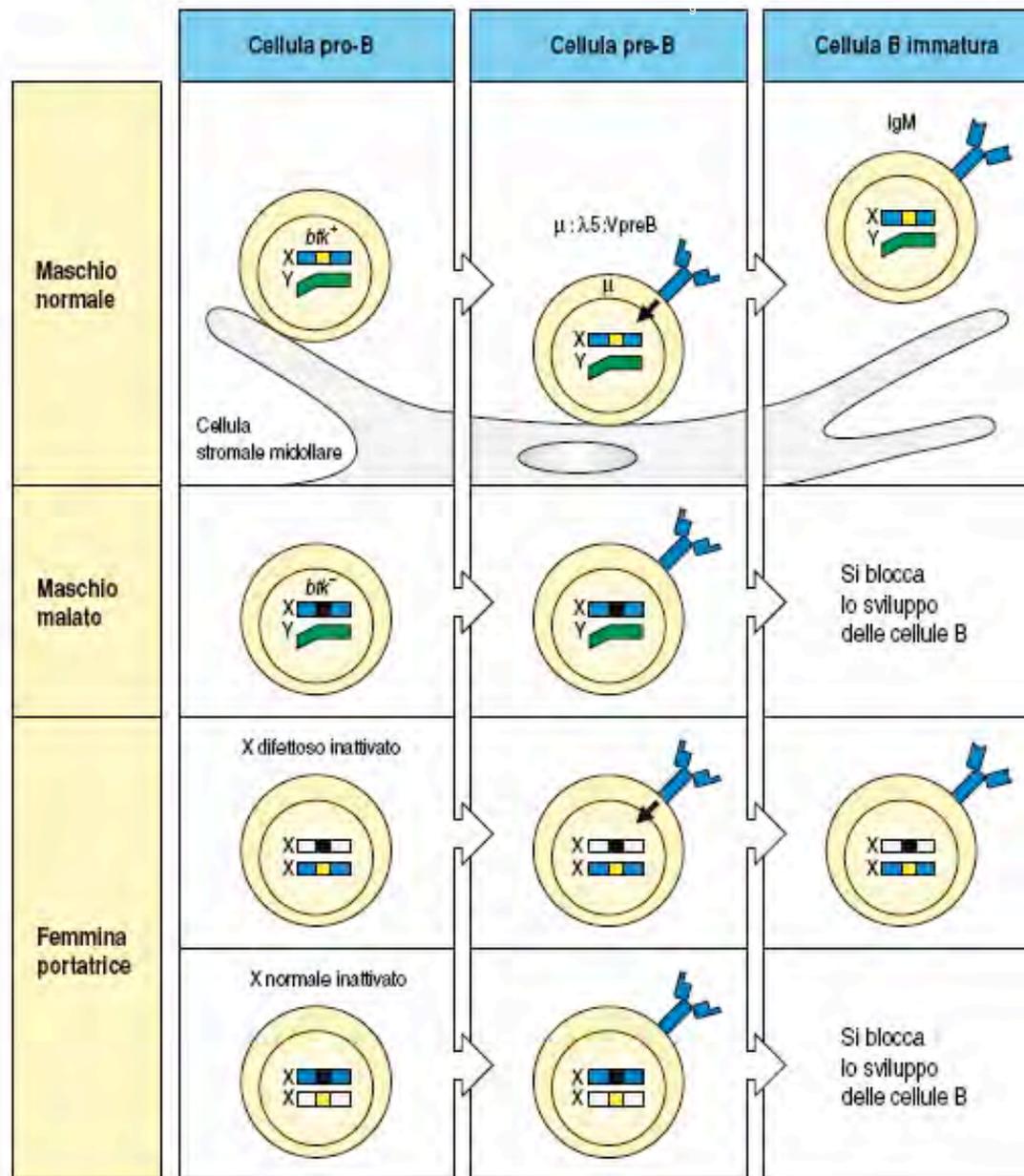
- La principale conseguenza delle immunodeficienze è un'umentata suscettibilità alle infezioni
- Le immunodeficienze predispongono anche all'insorgenza di alcuni tipi di neoplasia
- Le immunodeficienze possono essere causate da difetti a carico della maturazione o dell'attivazione dei linfociti o a carico dei meccanismi effettori dell'immunità innata e specifica
- Paradossalmente, certe forme di immunodeficienze si associano a un aumento delle manifestazioni autoimmunitarie (deficit del complemento = lupus eritematoso sistemico)

Bruton, OC - 1952, prima immunodeficienza ereditaria descritta



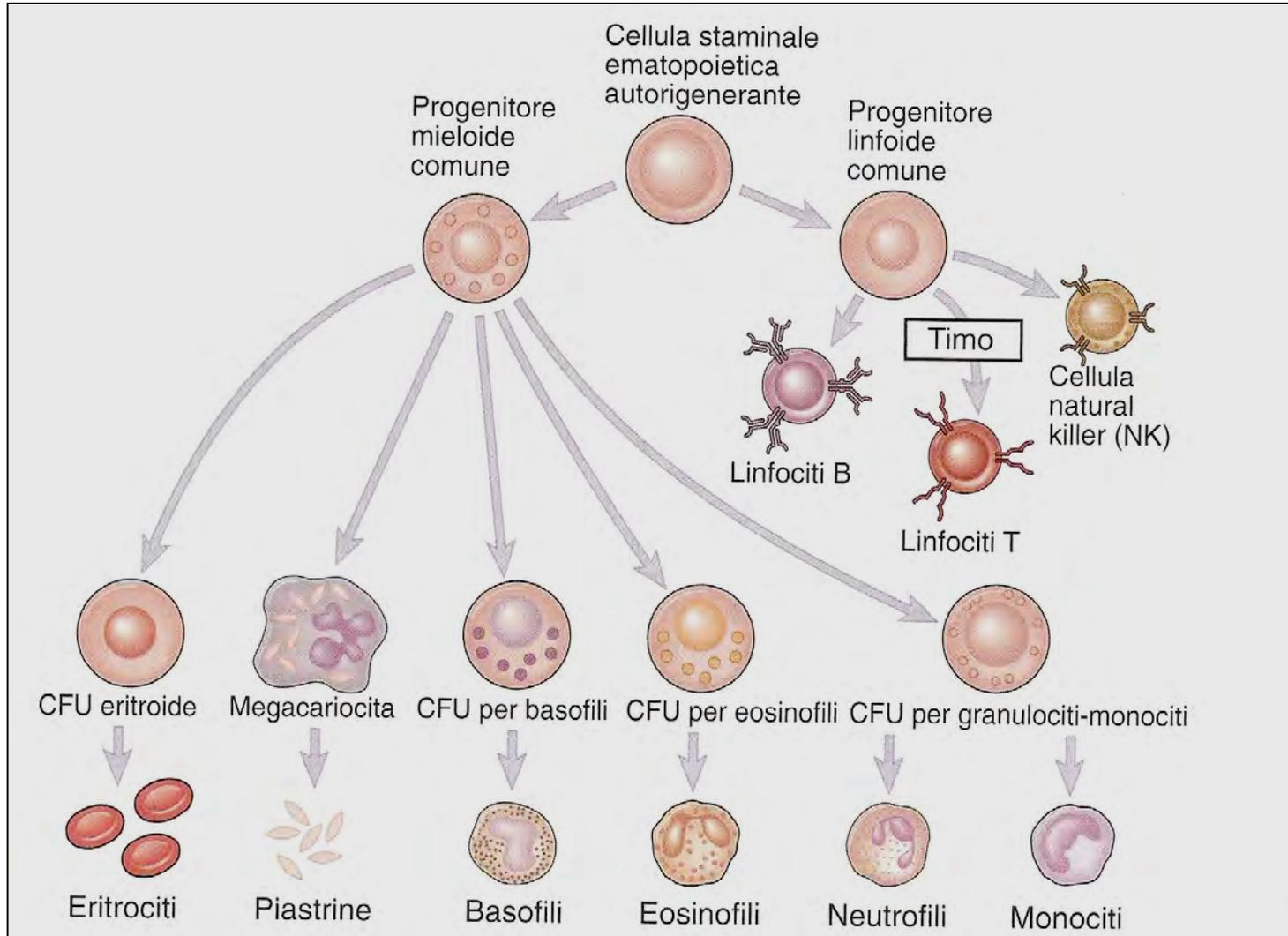
Agammaglobulinemia
legata al
cromosoma X

Agammaglobulinemia di Bruton legata al cromosoma X (XLA)



Frequenza
1:100000/150000

Ematopoiesi



Immunodeficienze congenite o primarie

Difetto genetico:

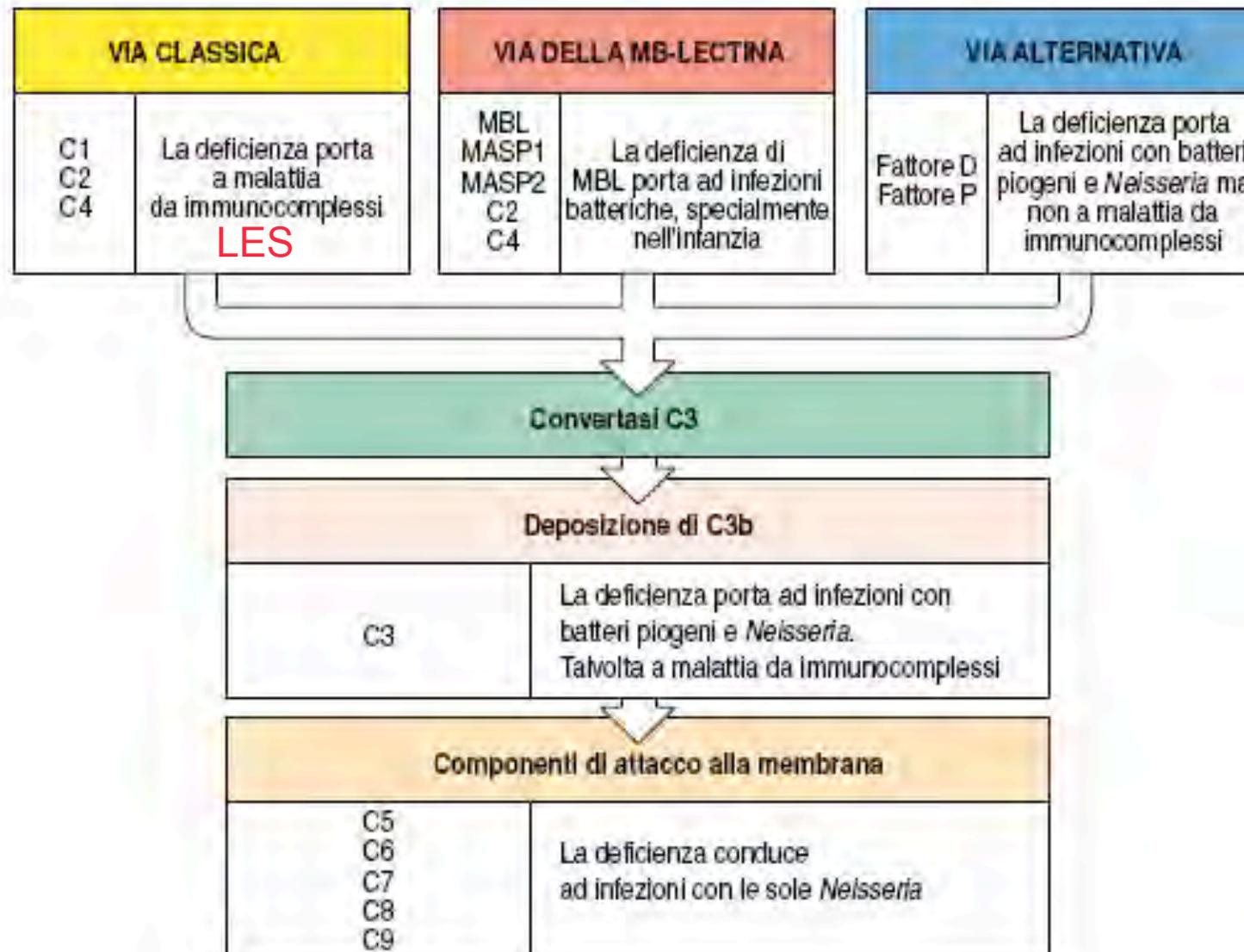
- Linfociti B (50%)
- Linfociti T (30%)
- Immunità innata
 - fagociti (18%)
 - complemento (2%)

Caratteristiche delle immunodeficienze che colpiscono linfociti T o B

Caratteristica	Deficit a carico dei linfociti B	Deficit a carico dei linfociti T
Diagnosi	> 6 mesi	< 6 mesi
Livelli di Ig nel siero	Ridotti	Normali o ridotti
Reazioni DTH ai comuni antigeni	Normali	Ridotte
Morfologia dei tessuti linfoidei	Follicoli e centri germinativi assenti o ridotti (aree B)	Follicoli solitamente normali, possibile riduzione delle aree paracorticali (aree T)
Suscettibilità alle infezioni	Batteri piogeni (otite, polmonite, meningite, osteomielite), batteri e virus enterici, alcuni parassiti	Molti virus, micobatteri atipici e altri batteri intracellulari, miceti

DTH, ipersensibilità ritardata.

I difetti dei componenti del complemento determinano una deficienza nella funzione dell'immunità umorale



I difetti dei fagociti sono associati alla persistenza di infezioni batteriche

Tipo di difetto/nome della sindrome	Malattie infettive od altre malattie associate
Deficienza di adesione dei leucociti (LAD)	Infezioni batteriche piogeniche diffuse
Malattia granulomatosa cronica	Infezioni intra ed extracellulari, granulomi
Deficienza di glucoso-6-fosfato deidrogenasi	Rilascio difettoso di radicali liberi, infezioni croniche
Deficienza di mieloperossidasi	Uccisione intracellulare difettosa, infezione cronica
Sindrome di Chediak-Higashi	Infezioni intra ed extracellulari, granulomi

Deficit dell'immunità innata a base genetica

Malattia	Deficit funzionale	Basi molecolari del deficit	Frequenza
Malattia granulomatosa cronica	Ridotta produzione dei reattivi tossici dell'ossigeno da parte dei fagociti; infezioni ricorrenti da batteri intracellulari e da funghi	Mutazioni a carico dei geni che codificano per proteine del complesso dell'ossidasi dei fagociti; phox-91 (subunità α del citocromo b_{558}) è mutata nella forma della malattia legata al cromosoma X (2/3 casi)	1:250000/ 50000
LAD-1 (Leukocyte Adhesion Deficiency type-1)	Ridotta adesione e migrazione dei leucociti causata da una ridotta o assente espressione delle integrine β_2 ; ricorrenti infezioni batteriche e micotiche	Mutazioni a carico del gene che codifica per la catena β (CD18) delle integrine β_2	
LAD-2 (Leukocyte Adhesion Deficiency type-2)	Ridotta adesione e migrazione dei leucociti causata da una ridotta o assente espressione dei ligandi leucocitari per le E- e le P-selectine dell'endotelio; conseguente incapacità dei leucociti di migrare nei tessuti; ricorrenti infezioni batteriche e micotiche	Mutazioni a carico del gene che codifica per il trasportatore del GDP-fucosio necessario alla sintesi del sialyl Lewis ^x , componente del ligando per le E- e P-selectine	
Sindrome di Chédiak-Higashi	Ridotta fusione dei vacuoli e ridotta funzione lisosomiale nei neutrofili, macrofagi, cellule dendritiche, cellule NK, linfociti T citotossici e vari altri tipi cellulari; ricorrenti infezioni da batteri piogeni	Mutazione a carico del gene che codifica per LYST e che porta a difetti nella secrezione dei granuli e nella funzione lisosomiale	
Deficit nella trasduzione del segnale da parte dei Toll-like receptors	Ricorrenti infezioni causate dal deficit nella trasduzione del segnale da parte dei TLR e di CD40	Mutazioni a carico dei geni che codificano per NEMO, $I\kappa B\alpha$ e IRAK4 che compromettono l'attivazione di NF- κB a valle dei Toll-like receptors	

IRAK4, IL-1 receptor associated kinase 4; LYST, lysosomal trafficking regulator protein; NEMO, NF- κB essential modulator.

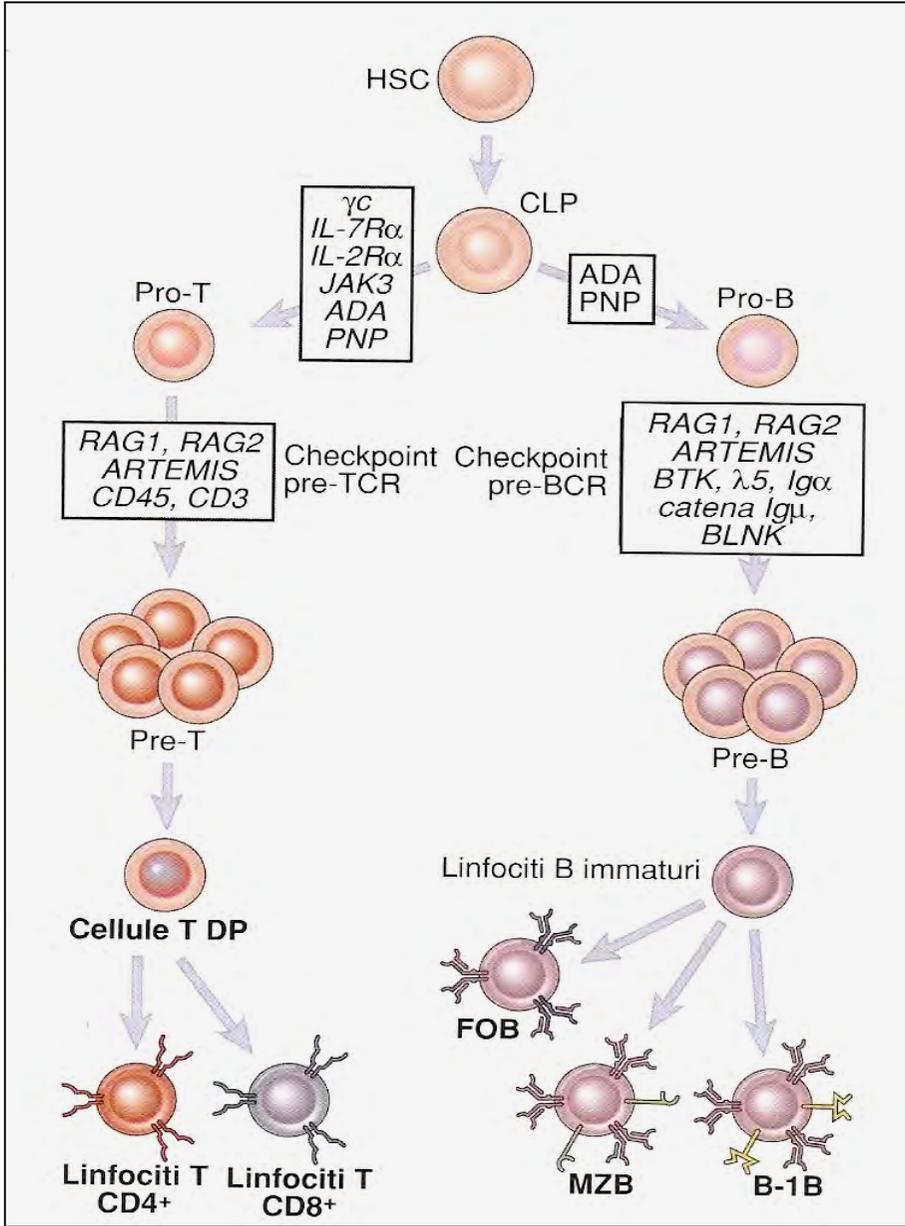
Mutazioni ipomorfiche di NEMO, importante per la trasduzione del segnale di CD40/TLR, portano ad un disordine ereditario, l'EDA-ID (Ectodermal Dysplasia, Anhidrotic, with Immune Deficiency), immunodeficienza con difetti delle strutture ectodermiche

Sindrome di Chédiak-Higashi

Mutazioni nel gene LYST (LYSosomal-Trafficking regulator protein)

1. Ridotta capacità di fusione tra fagosomi e lisosomi = **immunodeficienza**. I linfociti, neutrofili e monociti contengono lisosomi giganti.
2. Ridotta formazione di melanosomi nei melanomi = **parziale albinismo**
3. Anomalie dei fagosomi nelle cellule del sistema nervoso = **deficit nervosi**
4. Anomalie dei fagosomi nelle piastrine = **disordini coagulativi**
5. Compromessa anche **funzione NK**, sporadicamente **CTL**

Immunodeficienze provocate da alterazione nella maturazione dei linfociti B e T



Sindrome di immunodeficienza combinata grave (SCID, Severe Combined ImmunoDeficiency)

Malattia	Difetto genico	Meccanismo interessato	Fenotipo	
			Uomo	Topo
XSCID	Catena γ IL-4, -7, recettore IL-2 -9, -15	Trasmissione di segnale di citochina	T ⁻ B ⁻ NK ⁻	T ⁻ B ⁻ NK ⁻
SCID	JAK3	Trasmissione di segnale di citochina	T ⁻ B ⁻ NK ⁻	T ⁻ B ⁻ NK ⁻
	Recettore IL-7 Catena α	Trasmissione di segnale di citochina	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
Deficit di RAG Sindrome di Omenn	RAG1	Ricombinazione di recettore antigene	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
	RAG2	Ricombinazione di recettore antigene	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
	Artemis	Ricombinazione di recettore antigene	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
Deficit di ADA	ADA	Metabolismo	T ⁻ B ⁻ NK ⁻	T ⁻ B ⁻ NK ⁻

SCID = malattia del paziente nella bolla



Severe Combined ImmunoDeficiencies

Malattia	Deficit funzionale	Basi molecolari del deficit
A. Deficit nella trasduzione del segnale da parte delle citochine		
SCID legata al cromosoma X	Linfociti T marcatamente diminuiti; linfociti B normali o aumentati; Ig sieriche diminuite	Mutazioni a carico del gene che codifica per la catena γ comune del recettore per le citochine; difetti nello sviluppo dei linfociti T in assenza di stimolazione da parte di IL-7
Forme autosomiche recessive	Linfociti T marcatamente diminuiti; linfociti B normali o aumentati; Ig sieriche diminuite	Mutazioni a carico dei geni che codificano per la catena di IL-2R, per quella di IL-7R e per JAK3
B. Deficit del catabolismo dei nucleotidi		
Deficit di ADA	Progressiva diminuzione dei linfociti T e B e delle cellule NK; Ig sieriche diminuite	Deficit di ADA che porta all'accumulo di metaboliti tossici nei linfociti
Deficit di PNP	Progressiva diminuzione dei linfociti T e B e delle cellule NK; Ig sieriche diminuite	Deficit di PNP che porta all'accumulo di metaboliti tossici nei linfociti
C. Deficit nella ricombinazione V(D)J		
Deficit di RAG1 o RAG2*	Linfociti T e B diminuiti; Ig sieriche diminuite; assenza o difetti a livello dei linfociti T e B	Deficit di processamento durante la ricombinazione V(D)J; mutazioni a carico dei geni che codificano per RAG1 o RAG2
Deficit di ARTEMIS*	Linfociti T e B diminuiti; Ig sieriche diminuite; assenza o difetti a livello dei linfociti T e B	Incapacità di "srotolare" le strutture ad "hairpin" durante la ricombinazione V(D)J; mutazioni a carico del gene che codifica per ARTEMIS
D. Deficit nello sviluppo timico		
Deficit nel "checkpoint" pre-TCR	Linfociti T diminuiti; linfociti B normali o diminuiti; Ig sieriche diminuite	Mutazioni a carico dei geni che codificano per CD45, CD3 δ , C ϵ , Orai1 (componente di CRAC)
Sindrome di DiGeorge	Linfociti T diminuiti; linfociti B normali; Ig sieriche normali o diminuite	Delezione 22q11; mutazioni a carico del gene che codifica per T box-1 (TBX1)
E. Altri deficit		
Disgenesia reticolare	Linfociti T e B e cellule mieloidi diminuiti	Mutazioni non caratterizzate

Terapia genica

1: 4000/5000

ADA, adenosina deaminasi; CRAC, calcium release activated channel; PNP, fosforilasi nucleosidica purinica.



Sindrome di DIGEORGE

- **Microdelezione** nel cromosoma 22 (22q11)
- 30 geni, la maggior parte in condizione di aplosufficienza
- Il gene più importante per l'insorgenza dei sintomi della sindrome è **TBX1**, un **fattore di trascrizione** particolarmente espresso nelle tasche branchiali III e IV, durante la vita embrionale, ciò spiega le modificazioni degli organi che origineranno in questa area (faccia, bocca, timo, cuore).
- **Gravi deficit T = suscettibilità a infezioni virali, micobatteriche e fungine**

Sindrome di DIGEORGE

Malformazione congenita consiste in un **difettoso sviluppo del timo**, delle **ghiandole paratiroidi** e di altre strutture che originano dalla **3a e 4a tasca branchiale** durante la vita fetale = **irregolare sviluppo dei grossi vasi**, **deformità facciale** e **assenza ghiandole paratiroidi** causando **alterazioni del metabolismo del calcio** e **anomala contrattilità muscolare (tetania)**

L'acronimo CATCH-22 era usato per indicare genericamente i sintomi più diffusi della sindrome: C = cardiac defects (**difetti cardiaci**), A = abnormal facies (**anomalie facciali**), T = thymic hypoplasia (**ipoplasia del timo**), C = cleft palate (**palatoschisi**), H = hypocalcemia (**ipocalcemia**).

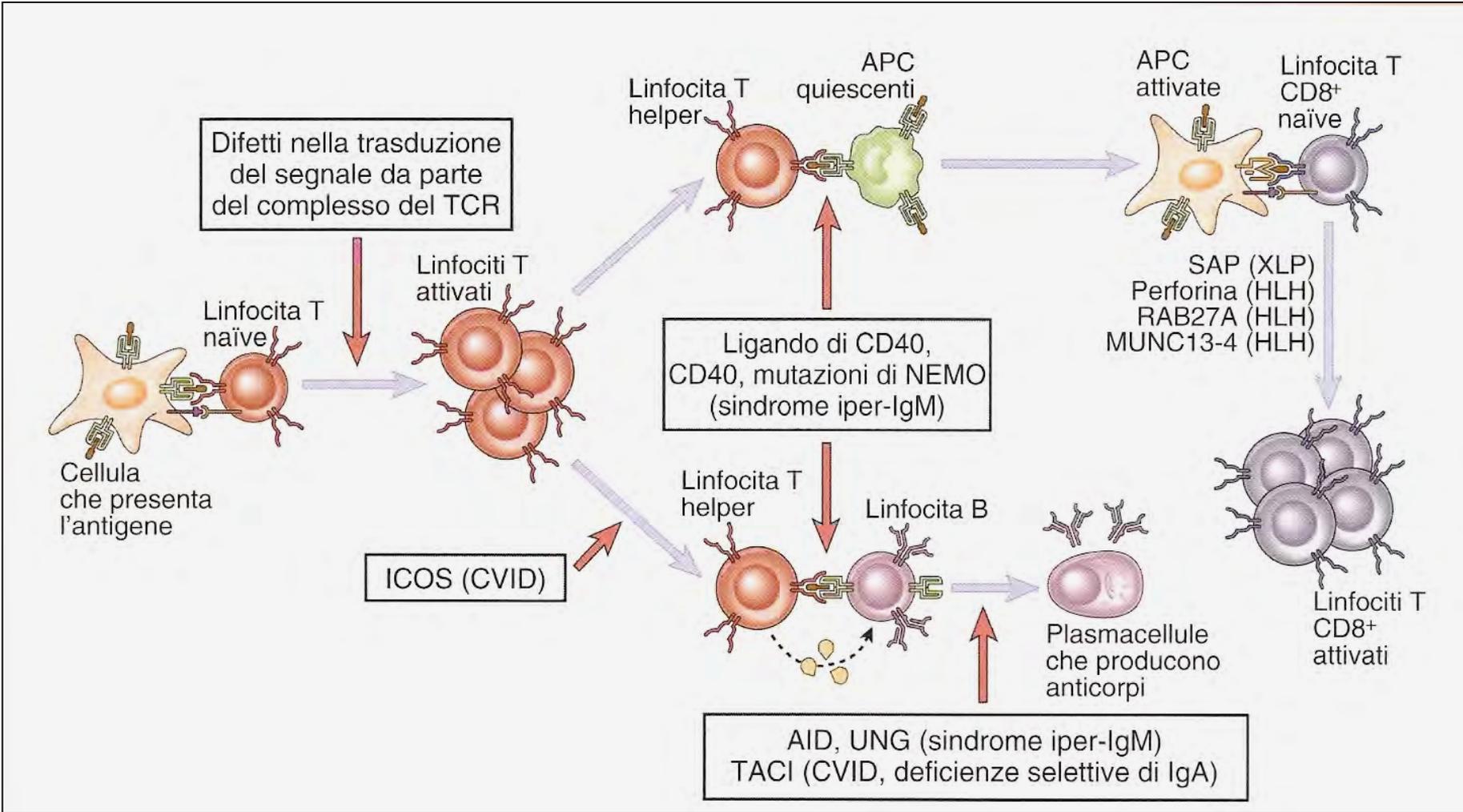


© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.



ELSEVIER

Immunodeficienze causate da difetti di attivazione dei linfociti B e T



Deficit dell'attivazione dei linfociti T

Frequenza

1/200.000

Malattia	Deficit funzionale	Basi molecolari del deficit
A. Deficit dell'espressione degli MHC		
Sindrome del linfocita nudo	Ridotta espressione dell'MHC di classe II e deficit nei linfociti T CD4 ⁺ ; deficit dell'immunità cellulo-mediata e nelle risposte immuni umorali dipendenti dai linfociti T	Deficit nei fattori di trascrizione che regolano l'espressione genica di MHC di classe II, inclusi CIITA, RFXANC, RFX5 e RFXAP
Deficit a carico dell'MHC di classe I	Ridotti livelli dell'MHC di classe I; riduzione del numero di linfociti T CD8 ⁺	Mutazioni a carico dei geni che codificano per TAP1, TAP2 e tapasin
B. Deficit della trasduzione del segnale nei linfociti T		
Deficit degli eventi precoci della trasduzione del segnale da parte di TCR	Deficit dell'immunità cellulo-mediata e dell'immunità umorale dipendente dai linfociti T	Mutazioni a carico dei geni che codificano per CD3 e CD45
Sindrome di Wiskott-Aldrich	Deficit nell'attivazione dei linfociti T e nella mobilità dei leucociti Eczema, trombocitopenia	Deficit del riarrangiamento dell'actina e del citoscheletro dipendenti dal TCR e causati da mutazioni a carico del gene che codifica per WASP
C. Linfoistocitosi emofagocitica familiare		
Sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X	Abnorme proliferazione dei linfociti B indotta da EBV; abnorme attivazione dei macrofagi e dei CTL; deficit nella funzionalità delle cellule NK e dei CTL	Mutazioni a carico del gene che codifica per SAP
Deficit di perforina	Abnorme attivazione dei macrofagi e dei CTL; deficit nella funzionalità delle cellule NK e dei CTL	Mutazioni a carico del gene che codifica per la perforina
Deficit di fusione dei granuli	Abnorme attivazione dei macrofagi e dei CTL; deficit nella funzionalità delle cellule NK e dei CTL	Deficit nell'esocitosi dei granuli citotossici; mutazioni a carico dei geni che codificano per RAB27A, MUNC13-4 (e per LYST nella sindrome di Chédiak-Higashi – vedi Tab. 20-2)

LYST, lysosomal trafficking regulator protein; SAP, SLAM-associated protein; TAP, transporter associated with antigen processing; WASP, Wiskott-Aldrich syndrome protein.



Deficit anticorpali

Malattia	Deficit funzionale	Basi molecolari del deficit
A. Agammaglobulinemia		
Legata al cromosoma X	Diminuzione di tutti gli isotipi di Ig sieriche; diminuzione del numero di linfociti B	Difetti nel "checkpoint" del recettore pre-B; mutazione a carico del gene che codifica per Btk
Forme autosomiche recessive	Diminuzione di tutti gli isotipi di Ig sieriche; diminuzione del numero di linfociti B	Difetti nel "checkpoint" del recettore pre-B; mutazione a carico dei geni che codificano per la catena pesante (μ) delle IgM, per le catene leggere (λ 5), per Ig α o per BLNK
B. Ipogammaglobulinemia/deficit isotipici selettivi		
Deficit selettivo di IgA	Diminuzione di IgA; possono essere associate ad aumentata suscettibilità a infezioni da parte di batteri e protozoi come <i>Giardia lamblia</i>	Mutazioni a carico del gene che codifica per TAC1 (in alcuni pazienti)
Deficit selettivo di IgG2	Aumentata suscettibilità a infezioni batteriche	Un limitato numero di pazienti mostra una delezione nel locus genico IgH γ 2
Immunodeficienza comune variabile (CVID)	Ipogammaglobulinemia; linfociti B normali o diminuiti	Mutazioni a carico del gene che codifica per ICOS e TAC1 (in alcuni pazienti)
Sindrome ICF	Ipogammaglobulinemia; occasionalmente blandi difetti a carico dei linfociti T	Mutazioni a carico del gene che codifica per DNMT3B
C. Sindrome da iper-IgM		
Legata al cromosoma X	Deficit nell'attivazione dei linfociti B, dei macrofagi e delle cellule dendritiche mediata dai linfociti T; deficit nelle mutazioni somatiche, nello scambio di classe e nella formazione dei centri germinativi; deficit dell'immunità cellulo-mediata	Mutazioni a carico del gene che codifica per CD40L
Forma autosomica recessiva associata a deficit dell'immunità cellulo-mediata	Deficit nell'attivazione dei linfociti B, dei macrofagi e delle cellule dendritiche mediata dai linfociti T; deficit nelle mutazioni somatiche, nello scambio di classe e nella formazione dei centri germinativi; deficit dell'immunità cellulo-mediata	Mutazioni a carico dei geni che codificano per CD40 e NEMO
Forma autosomica recessiva associata a deficit anticorpale	Deficit nelle mutazioni somatiche e nello scambio di classe	Mutazioni a carico dei geni che codificano per AID e UNG

Frequenza

1:100000

1:600

Autoimmunità

1:50000

Immunodeficiency,
Centromere instability
Facial anomalies

AID, activation-induced cytidine deaminase; DNMT3B, DNA methyl transferase 3B; ICOS, inducible costimulator; NEMO, NF- κ B essential modulator; TAC1, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor; UNG, uracil N-glycosylase.

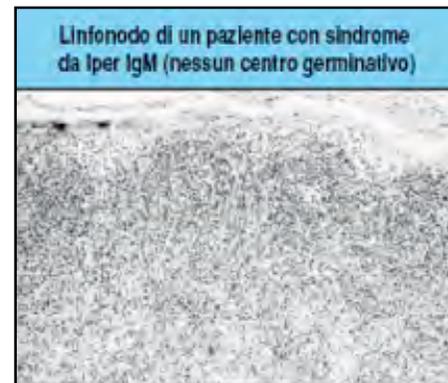


Sindrome Iper IgM

Suscettibilità: Batteri extracellulari, *Pneumocystis carinii/jiroveci*, *Cryptosporidium parvum*

	C. Sindrome da iper-IgM	Deficit funzionale immunitario	Basi molecolari
Tipo 1	Legata al cromosoma X	Deficit nell'attivazione dei linfociti B, dei macrofagi e delle cellule dendritiche mediata dai linfociti T; deficit nelle mutazioni somatiche, nello scambio di classe e nella formazione dei centri germinativi; deficit dell'immunità cellulo-mediata	Mutazioni a carico del gene che codifica per CD40L
Tipo 3: CD40	Forma autosomica recessiva associata a deficit dell'immunità cellulo-mediata	Deficit nell'attivazione dei linfociti B, dei macrofagi e delle cellule dendritiche mediata dai linfociti T; deficit nelle mutazioni somatiche, nello scambio di classe e nella formazione dei centri germinativi; deficit dell'immunità cellulo-mediata	Mutazioni a carico dei geni che codificano per CD40 e NEMO
Tipo 2 / 4: AID Tipo 5: UNG	Forma autosomica recessiva associata a deficit anticorpale	Deficit nelle mutazioni somatiche e nello scambio di classe	Mutazioni a carico dei geni che codificano per AID e UNG

Tipo 3: Mutazioni ipomorfiche di NEMO, importante per la trasduzione del segnale di CD40, portano ad un disordine ereditario, l'EDA-ID (Ectodermal Dysplasia, Anhidrotic, with Immune Deficiency), sindrome Iper-IgM con difetti delle strutture ectodermiche



Nome della sindrome da deficienza	Anormalità specifica	Difetto immunitario	Suscettibilità
Immunodeficienza combinata grave	Vedi Figura 12.14		Generale
Sindrome di DiGeorge	Aplasia timica	Numero variabile di cellule T e B	Generale
Deficienza del MHC di classe I	Mutazioni di TAP	Nessuna cellula T CD8	Inflammatione cronica a livello dei polmoni e della cute
Deficienza del MHC di classe II	Mancanza di espressione del MHC di classe II	Nessuna cellula T CD4	Generale
Sindrome di Wiskott-Aldrich	Legata all'X; gene WASP difettoso	Ridotta risposta anticorpale verso il lipopolisaccaride, ridotta risposta T-cellulare, disfunzione delle cellule T _{reg}	Batteri extracellulari capsulati
Agammaglobulinemia legata al cromosoma X	Perdita della tirosina chinasi Btk	Nessuna cellula B	Batteri extracellulari, virus
Sindrome iper IgM	Deficit di AID Deficit di CD40L Deficit di CD40 Deficit di NEMO (IKK)	Assenza di switch isotipico e/o ipermutazioni somatiche	Batteri extracellulari <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>
Immunodeficienza variabile comune	Deficit di ICOS, altri deficit sconosciuti	Difettosa produzione di IgA e IgG	Batteri extracellulari
Deficienza selettiva di IgA	Sconosciuta; legata al MHC	Nessuna sintesi di IgA	Infezioni respiratorie
Deficienza dei fagociti	Molte e differenti	Perdita della funzione fagocitaria	Batteri extracellulari e funghi
Deficienze del complemento	Molte e differenti	Perdita di componenti specifiche complemento	Batteri extracellulari particolarmente <i>Neisseria</i> spp.
Sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X	Mutazioni di SAP (SH2D1A)	Incapacità di controllare la proliferazione dei linfociti B	Tumori dei linfociti B indotti dall'EBV
Atassia telangiectasia	Mutazione del dominio della chinasi di ATM	Riduzione di linfociti T	Infezioni respiratorie
Sindrome di Bloom	Alterazioni della DNA elicasi	Riduzione dei linfociti T Ridotti livelli anticorpali	Infezioni respiratorie

Immunodeficienze acquisite o secondarie

Immunodeficienze acquisite (secondarie)

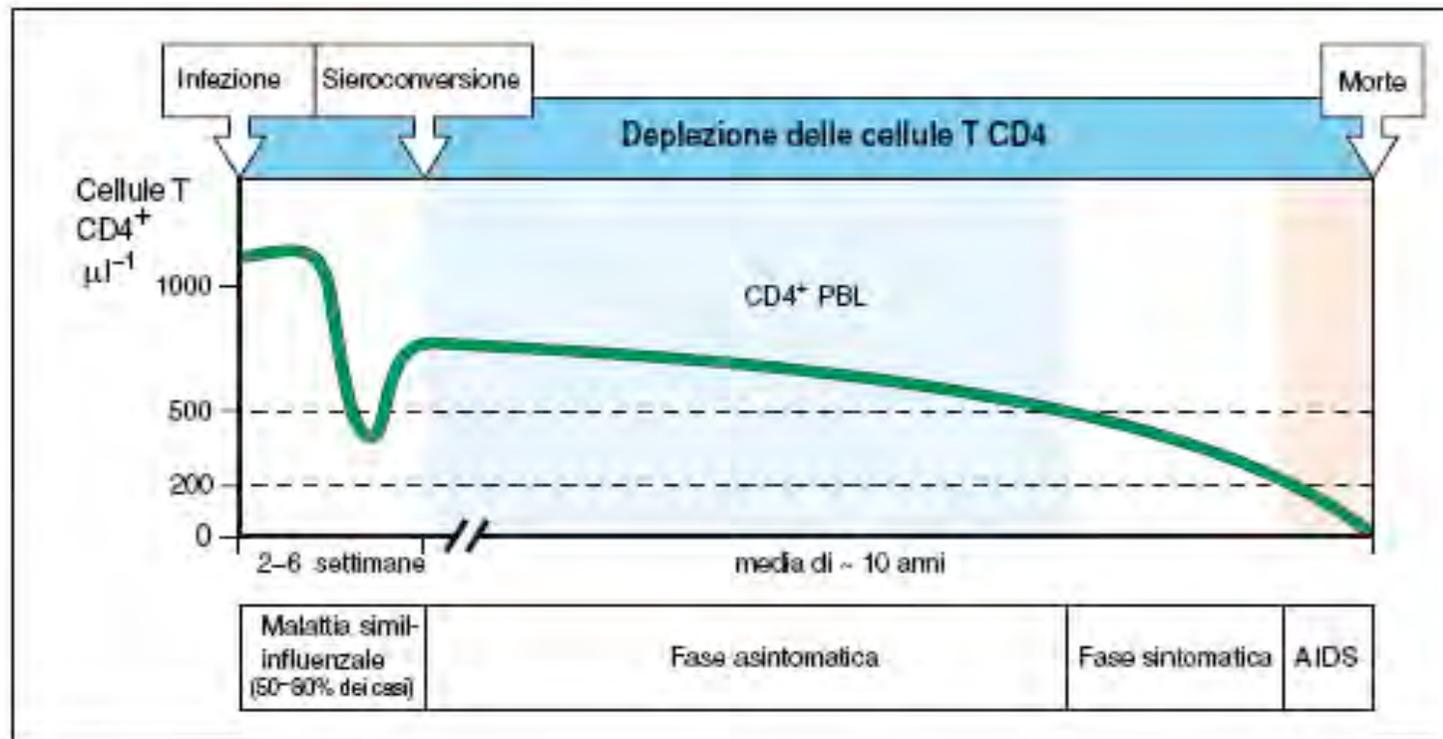
Causa	Meccanismo
Infezione da parte del virus dell'immunodeficienza umana	Diminuzione del numero di linfociti T CD4+ helper
Malnutrizione calorico-proteica	Il disordine metabolico inibisce la maturazione e le funzioni dei linfociti
Trattamenti radio- o chemioterapici per la cura delle neoplasie	Diminuzione del numero dei precursori midollari leucocitari
Metastasi e leucemie che coinvolgono il midollo osseo	Riduzione anatomica del tessuto ove avviene lo sviluppo dei linfociti
Immunosoppressione per trapianto, malattie autoimmuni	Ridotta attivazione dei linfociti
Rimozione della milza	Ridotta fagocitosi dei microbi

Infezione HIV: la causa più importante

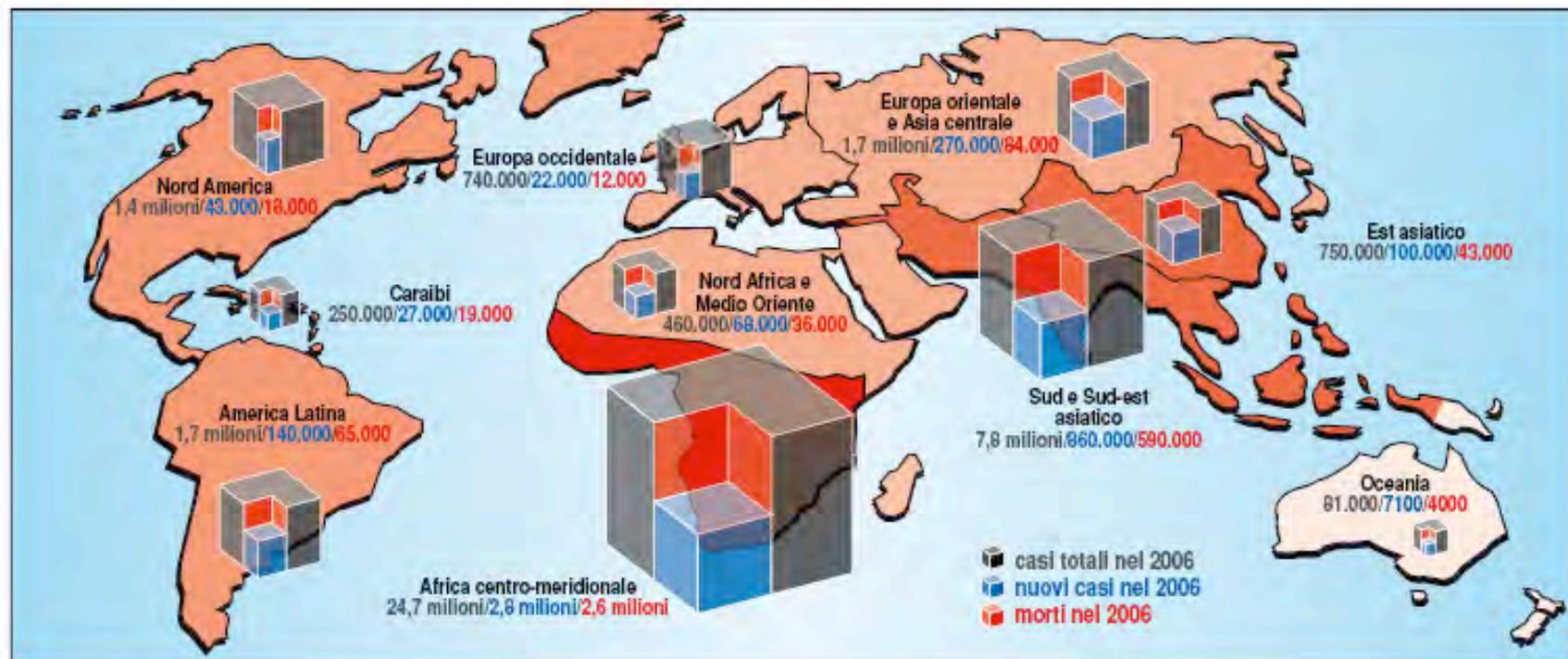
2 tipi di meccanismi patogenici:

- malnutrizione, neoplasie, e infezioni
- immunosoppressioni iatrogene

Decorso tipico di un'infezione da HIV in assenza di trattamento farmacologico



Infezione HIV nel mondo



Nel 2006, 40 milioni di individui con infezione HIV, di cui 5 milioni nuovi casi e più di 3 milioni di morti

Nel 2009, 33.3 milioni di individui con infezione HIV (370.000 bimbi), di cui 2.6 milioni nuovi casi, 1.8 milioni morti