

**Disciplina: Pediatria generale**  
**Docente: Dr. Sergio Manieri**

# **Il bambino con immunodeficienze**

# Concetti di base

- **L'organismo umano lungo tutta la sua vita, talora già prima della nascita, è esposto ad infezioni**
- **Le attitudini a difendersi contro le infezioni costituiscono, in realtà, uno dei fattori più importanti di conservazione della salute e della sopravvivenza**
- **Le strategie difensive si differenziano a seconda del microorganismo in causa**
- **Infatti i microorganismi, una volta superate le barriere cutanee e mucose, possono:**
  - a) **sopravvivere negli spazi extracellulari (es. piogeni)**
  - b) **penetrare all'interno delle cellule e mimetizzarsi (es. virus, funghi, micobatteri)**

# Concetti di base

- **Nel primo caso** il sistema immune mette in atto meccanismi difensivi “aspecifici” (microfagi, monociti, macrofagi, complemento, cellule natural Killer) oppure “specifici” con l’intervento di anticorpi.
- **Nel secondo caso** i meccanismi messi in atto sono esclusivamente “specifici”, perché innescati dal riconoscimento dell’antigene, e vedono coinvolti i linfociti T, proprio in virtù della loro capacità di riconoscere e distruggere le cellule autologhe infettate dal patogeno, non direttamente aggredibili dagli anticorpi che non sono in grado di attraversare la membrana cellulare.

# Sistema immunitario

## 1. Immunità aspecifica o innata 2. Immunità specifica o adattativa

**Immunità aspecifica:** Fornisce protezione immediata al primo contatto con i microorganismi. Le cellule immunitarie coinvolte sono essenzialmente Polimorfonucleati e Macrofagi

### A) Prima linea di difesa:

1. Meccanismi protettivi meccanici (tosse, starnuti ecc)
2. Sostanze presenti nei secreti (succo gastrico, enzimi lacrimali, cerume ecc)

### B) Seconda linea di difesa:

1. Cellule che distruggono i microrganismi al loro ingresso:
  - a) Fagociti polimorfonucleati (Granulociti Neutrofili)
  - b) Fagociti mononucleati (Monociti e Macrofagi tessutali)
  - c) Granulociti Eosinofili
  - d) cellule Natural Killer
2. Cellule mediatrici, che intervengono nei meccanismi della risposta infiammatoria:
  - a) Granulociti Basofili e Piastrine circolanti
  - b) Mastociti Tessutali
3. Sistema del complemento

# Sistema immunitario

**Immunità specifica:** Non offre alcuna valida protezione al primo contatto con un determinato microorganismo ma entra in gioco dalla seconda esposizione in poi. Le cellule coinvolte sono i **Linfociti B e T**

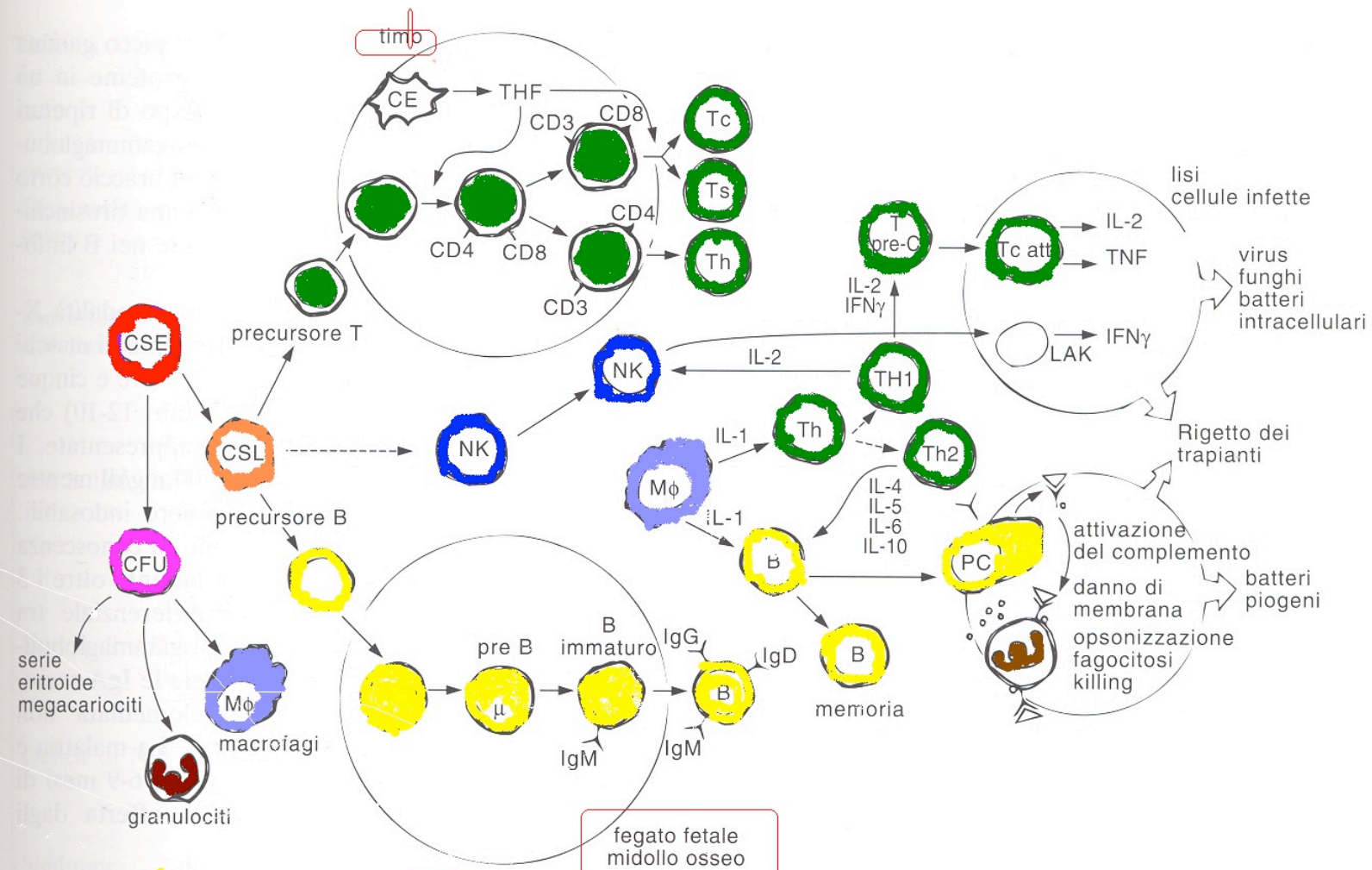
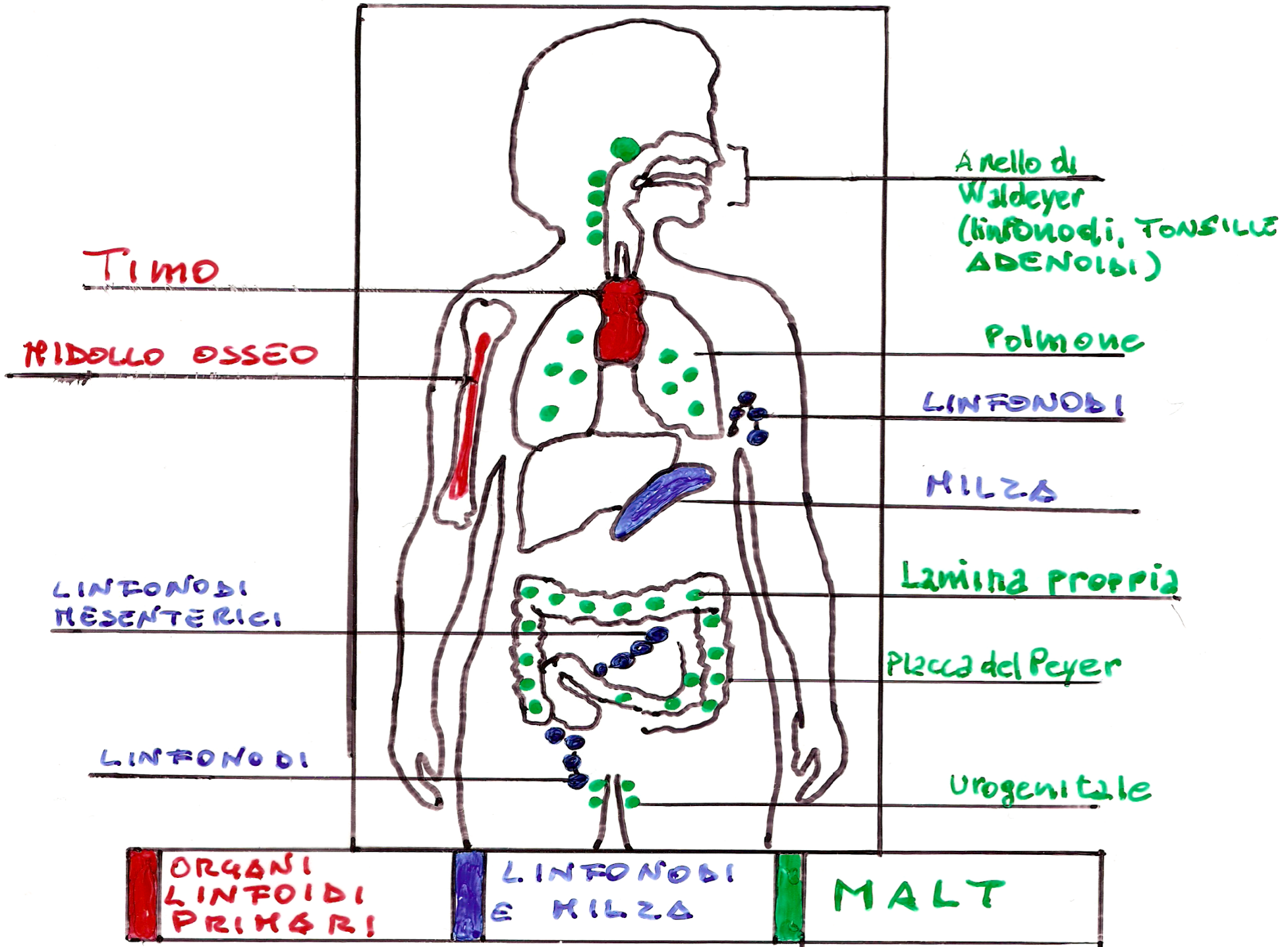


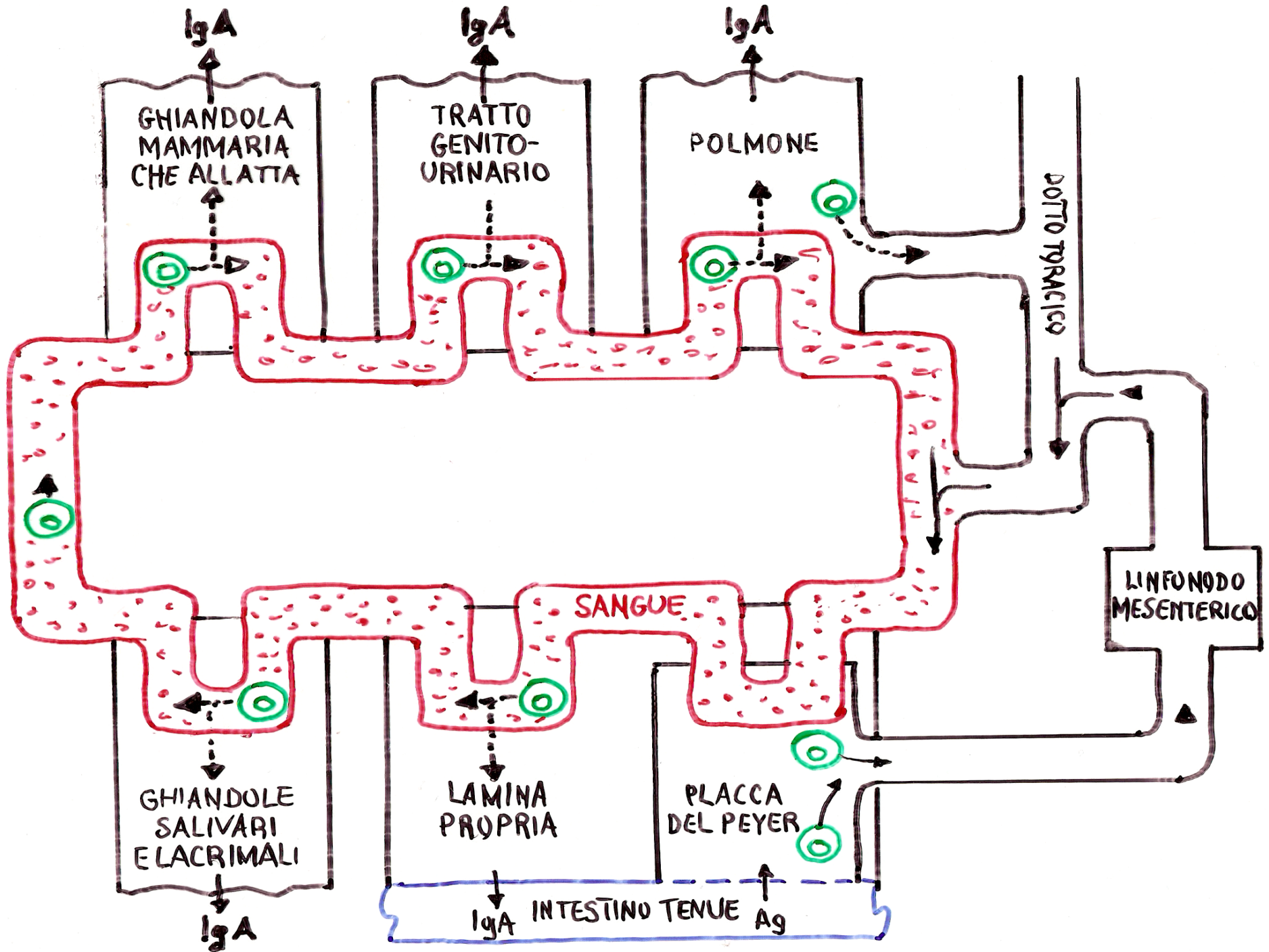
Fig. 32-6. - Il sistema immunocompetente. CSE = cellula staminale eritropoietica; CSL = cellula staminale linfoide; CFU = Colony Forming Units; CE = cellula epiteliale timica; THF = Thymic Umoral Factors; NK = natural killer; Tc = T citotossico; Th = T helper; TGS = T suppressor; M = macrofago; PC = plasmacellula; LAK = lymphokine activated killer activity; TNF = Tumor Necrosis Factor; IFN = interferon gamma; IL = interleuchina. Dettagli sulle citochine, in tab. 32-4.

# MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue)

Si tratta di un sistema di difesa **specifico** che opera sulle superfici mucose in contatto con l'ambiente esterno e che, in qualche modo è indipendente dal sistema immunitario classico.

1. **G-ALT:** Placche del Peyer, appendice, piccoli noduli linfoidi isolati
  2. **B-ALT:** Tessuto linfatico bronchiale
  3. **N-ALT:** Tessuto linfatico nasale
  4. **Elementi immunocompetenti** della mucosa genitale, ghiandole salivari, albero respiratorio, faringe e ghiandola mammaria
- Tale sistema di difesa produce principalmente IgA secretorie.
  - Mentre le IgA presenti nelle secrezioni vengono sintetizzate da plasmacellule sottomucose, quelle sieriche sono sintetizzate da plasmacellule del midollo osseo.
  - I due compartimenti sono ampiamente indipendenti in quanto le IgA secretorie non passano in circolo e quelle sieriche non pervengono nelle secrezioni





# Immunodeficienze

- **Piano patogenetico:** ogni difetto delle difese antiinfettive può determinare il ripetersi minaccioso di malattie da infezione.
- **Piano clinico:** la distinzione di forme di malattia sostenuta da difetti delle difese “aspecifiche “ e da difetti delle difese “specifiche” fornisce un utile criterio orientativo
- **Piano funzionale:** le manifestazioni di una deficienza immunitaria possono esprimersi anche con:
  - a) anomala reattività ai vaccini
  - b) ricorrere di malattie su base allergica
  - c) alterata omeostasi immunologica: malattie autoimmuni
  - d) alterata “sorveglianza antineoplastica”: sviluppo di cellule (e malattie) tumorali

# Deficienze delle difese aspecifiche

- Difetti quantitativi e qualitativi dei granulociti
  - **Quantitativi:** Neutropenia congenita tipo Kostmann, Neutropenia ciclica, Sindrome di Shwachman, neutropenie acquisite
  - **Qualitativi:** CGD, LAD 1, LAD2, Sd Chediak-Higashi, Deficit di G-6PD, deficit di mieloperossidasi
- Difetti inerenti il complemento

# Malattie causate da difetti funzionali dei fagociti

Malattia	Linee Cellulari coinvolte	Patogenesi	Difetto funzionale					Ereditarietà	Manifestazioni cliniche associate
			Chemio	Adesione	fagocitosi	Attivaz.-metabol	Killing		
<b>CGD</b>	N,M	Deficit complesso enzimatico NADP	N	N	N	<	<<	XR/AR	Duchenne Retinite pig.
<b>LAD 1</b>	N,M,NK,L	Deficit espressione B2-integrine	<<	<<	<<	<<	<<	AR	Rit.caduta funicolo
<b>LAD 2</b> <b>LAD 3</b>	N,NK,M,L	Deficit espressione ligando per selectine	<	<<	<<	<<	<<	AR	Ipostaturalità Ipotonia, convulsioni RSPM
<b>Chediak-Higashi</b>	N,M,NK, PLT, cell. Rene, tiroide, pancreas, gastriche, Schwann	Difetto di membrana	<	N	N	<	<	AR	Alterazioni Pigmentarie
<b>Deficit G6PD</b>	Eritrociti, leucociti	Assenza totale di G6PD	N	N	N	N	<<	AR	Favismo
<b>Deficit Mieloperossidasi</b>	N	Deficit mieloperossidasi Lisosomiali	N	N	N	N	<	AR	-

# CGD (Chronic Granulomatous Disease) (Malattia granulomatosa cronica)

E' una **immunodeficienza primaria dei fagociti**. Il problema di base è un difetto dell'enzima **NADPH ossidasi**: neutrofili e macrofagi riescono a fagocitare i microrganismi, ma **non riescono a produrre bene il burst ossidativo** necessario per ucciderli. Per questo il paziente va incontro a **infezioni ricorrenti**, soprattutto batteriche e fungine, e alla formazione di **granulomi** infiammatori.

Dal punto di vista clinico, la CGD si manifesta in genere nell'infanzia con **ascessi ricorrenti, polmoniti, linfadeniti suppurative**, infezioni di **cute, fegato, linfonodi e ossa**, e lesioni granulomatose che possono causare anche **ostruzione** a livello gastrointestinale o genitourinario.

La terapia comprende **profilassi antibiotica**, spesso **profilassi antifungina**, talvolta **interferone gamma**; nei casi gravi si può ricorrere al **trapianto di cellule staminali ematopoietiche**, che è l'opzione con potenziale curativo.

## **LAD (Leukocyte Adhesion Deficiency), (Deficit di adesione leucocitaria)**

È una **immunodeficienza primaria dei fagociti** dovuta a un difetto delle molecole che permettono ai leucociti, soprattutto ai neutrofili, di **aderire all'endotelio** e poi **migrare dal sangue ai tessuti** dove c'è l'infezione. Quindi il problema non è tanto "uccidere" il germe come nella CGD, ma **raggiungere il focolaio infettivo**.

I neutrofili non escono bene dal sangue → infezioni ricorrenti, poco pus, ritardata caduta del cordone.

Il trattamento comprende **profilassi e terapia antibiotica**, supporto delle infezioni e, nei casi gravi, **trapianto di cellule staminali ematopoietiche**, che è l'opzione curativa principale

# Malattie causate da difetti anticorpali

Malattia	IgG ed Anticorpi sierici	B Linfociti	Patogenesi	Ereditarietà	Manifestazioni cliniche associate
<b>Agammaglobulinemia X-recessiva</b>	<<	<<	Difetto differenziazione dei pre-B-linfociti	XR	-
<b>Immunodeficienza comune variabile</b>	<	N	Difetto differenziazione dei B-linfociti	AR; AD	Tumori, M.Autoimmuni
<b>Ipogammaglobulinemia X recessiva con deficit di GH</b>	<	</<<	Difetto di differenziazione dei B-linfociti + deficit GH	XR	Nanismo
<b>Immunodeficienza con iper IgM</b>	<; IgM N o >	Solo con IgM di membrana	Deficit di attivazione dei B-linfociti per assenza sui T-linfociti del ligando per CD40	XR	Neutropenia, Tumori, M.Autoimmuni
<b>Deficit selettivo di IgA</b>	</<< IgA	N	Deficit di differenziazione dei B-Linfociti	Rara	
<b>Deficit di sottoclassi IgG</b>	< uno o più isotipi IgG	N	Difetto di differenziazione Isotipica	AR	
<b>Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia</b>	< IgG	N	Ritardo di maturazione dell'anticorpopoiesi	-	
<b>Deficit di catene leggere k</b>	N; < Ig (k)	N	Mutazioni puntiformi dei geni Ck	-	

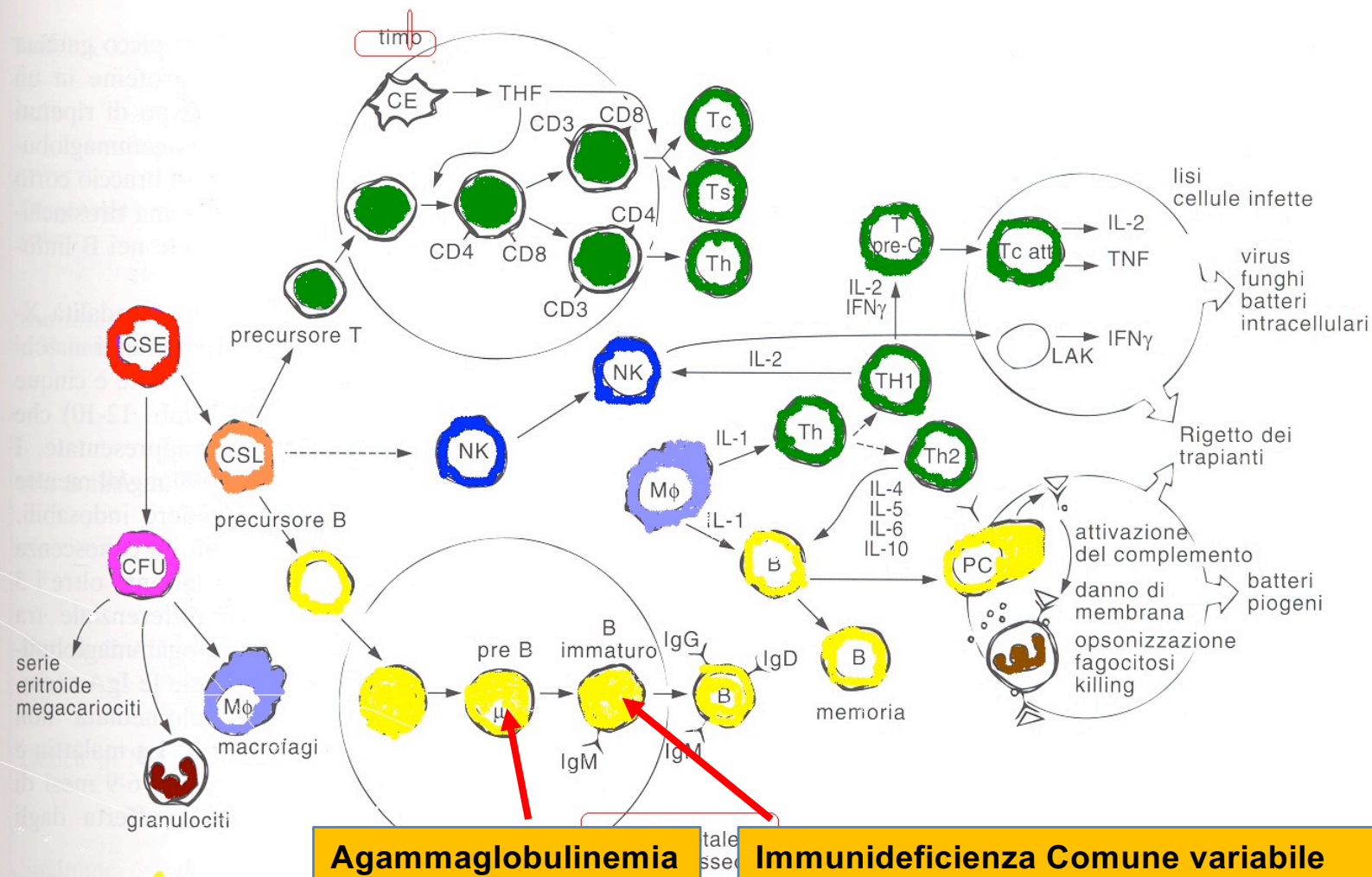


Fig. 32-6. - Il sistema immunocompetente. CSE = cellula staminale eritropoietica; CSL = cellula staminale linfoide; CFU = Colony Forming Units; CE = cellula epiteliale timica; THF = Thymic Umoral Factors; NK = natural killer; Tc = T citotossico; Th = T helper; Tg = T suppressor; M = macrofago; PC = plasmacellula; LAK = lymphokine activated killer activity; TNF = Tumor Necrosis Factor; IFN = interferon gamma; IL = interleuchina. Dettagli sulle citochine, in tab. 32-4.

## Agammaglobulinemia X-linked (Malattia di Bruton)

E' una **immunodeficienza primaria umorale** dovuta a mutazioni del gene **BTK** sul cromosoma X. Il difetto blocca la maturazione dei **linfociti B**, quindi il paziente ha **B circolanti molto ridotti o assenti** e livelli molto bassi di **immunoglobuline** (IgG, IgA, IgM). Colpisce quasi esclusivamente i maschi.

In pratica: **non si formano bene gli anticorpi**. Per questo, dopo i primi mesi di vita — quando finiscono gli anticorpi materni — compaiono **infezioni batteriche ricorrenti**, soprattutto **otiti, sinusiti, polmoniti**, con particolare suscettibilità ai batteri incapsulati. Possono comparire anche diarrea e altre infezioni ricorrenti.

La terapia cardine è la **somministrazione sostitutiva di immunoglobuline** per tutta la vita, associata a trattamento rapido delle infezioni; i **vaccini vivi** sono controindicati.

# Immunodeficienza comune variabile (CVID, *Common Variable Immunodeficiency*)

È una **immunodeficienza primaria soprattutto dell'immunità umorale**, caratterizzata da **ridotta produzione di anticorpi** e quindi da **ipogammaglobulinemia**, in particolare con **IgG basse** associate spesso a **IgA basse e/o IgM basse**.

Il paziente ha linfociti B che possono anche essere presenti in numero non troppo ridotto, ma **funzionano male nel differenziarsi e nel produrre anticorpi efficaci**. Per questo la CVID provoca soprattutto **infezioni ricorrenti delle vie respiratorie** come otiti, sinusiti e polmoniti, ma può dare anche **diarrea/infezioni gastrointestinali, autoimmunità, granulomi**.

A differenza della **agammaglobulinemia X-linked**, in cui i linfociti B sono quasi assenti e la malattia compare presto, la CVID ha spesso un esordio **più tardivo**, anche in adolescenza o nell'età adulta. Per questo si chiama "variabile": è variabile per **età di esordio, gravità**, manifestazioni cliniche e alterazioni immunologiche

La terapia cardine è la **somministrazione sostitutiva di immunoglobuline** per via endovenosa o sottocutanea, associata alla gestione delle infezioni e delle eventuali complicanze autoimmuni o infiammatorie.

# Immunodeficienze Combinate Gravi (SCID)

SCID	IgG ed anticorpi	T Linfociti	B Linfociti	Patogenesi Presunta	ereditarietà	Alterazioni Associate
<b>Disgenesia Reticolare</b>	<	<	<	Blocco cellule linfoidi e mieloidi	AR	Pancitopenia
<b>Con assenza di T e B Linfociti</b>	<	<	<	Deficit maturativo dei precursori Linfoidi	AR	-
<b>Con B Linfociti</b>	N o <	<	N o <	Defici maturazione Gene catena Gamma	AR/ XR	-
<b>Deficit di ADA</b>	N o <	<	<	Accumulo cellulare di metaboliti tossici	AR	Alerazioni Scheletriche
<b>Deficit di NP</b>	N o <	<	N o <	Accumulo cellulare di metaboliti tossici	AR	Anemia, ritardo mentale
<b>Sindrome di Omen</b>	N o <	N o > (oligoclonali)	<	Blocco maturativo	AR	Anasarca, eosinofilia
<b>Deficit molecole HLA II</b>	N o <	N, con < CD4+	N	Difetto catene alfa e beta molecole HLA	AR	

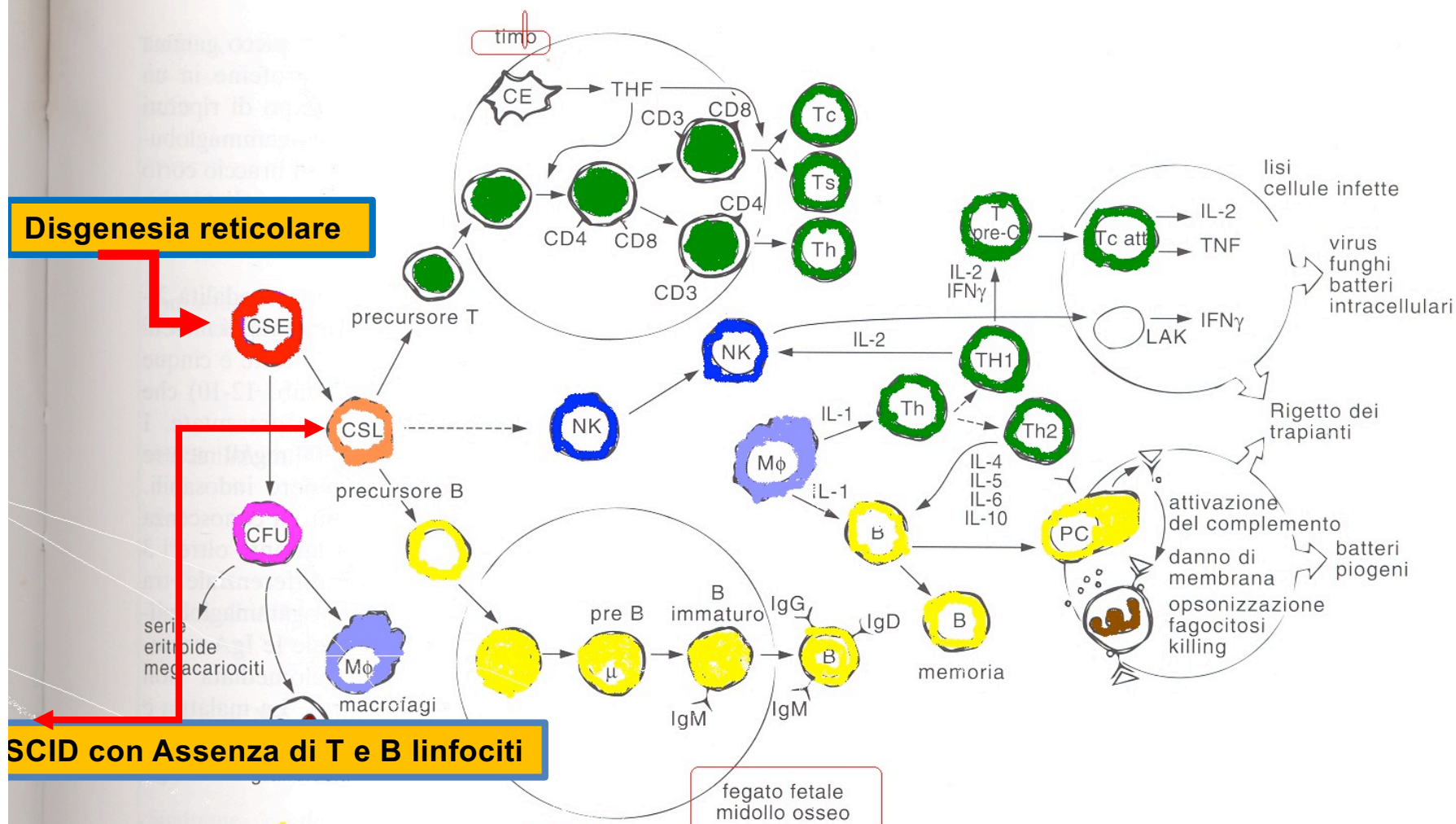


Fig. 32-6. - Il sistema immunocompetente. CSE = cellula staminale eritropoietica; CSL = cellula staminale linfoide; CFU = Colony Forming Units; CE = cellula epiteliale timica; THF = Thymic Umoral Factors; NK = natural killer; Tc = T citotossico; Th = T helper; TGs = T suppressor; M = macrofago; PC = plasmacellula; LAK = lymphokine activated killer activity; TNF = Tumor Necrosis Factor; IFN = interferon gamma; IL = interleuchina. Dettagli sulle citochine, in tab. 32-4.

# Disgenesia reticolare

È una **rarissima immunodeficienza primaria congenita** ed è considerata la **forma più grave di SCID** (*severe combined immunodeficiency*). È causata da **mutazioni del gene AK2** ed è trasmessa in genere con modalità **autosomica recessiva**.

Il difetto colpisce in modo molto profondo l'ematopoiesi e provoca una combinazione tipica di **SCID + agranulocitosi/neutropenia gravissima + sordità neurosensoriale bilaterale**. In pratica mancano o sono gravemente compromesse sia le difese **adattative** sia una parte importante di quelle **innate**, per cui il neonato è estremamente vulnerabile a infezioni severe e sepsi fin dai primi giorni di vita.

Dal punto di vista clinico, i bambini possono presentare molto precocemente **infezioni gravi ricorrenti, sepsi, febbre, diarrea, scarso accrescimento** e assenza di una risposta immunitaria efficace. Senza trattamento è una condizione potenzialmente fatale molto rapidamente.

La terapia risolutiva principale è il **trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)**, che rappresenta l'opzione curativa di riferimento.

## SCID Con assenza di T e B linfociti

Il difetto colpisce molto precocemente lo sviluppo linfocitario, quindi il bambino **non sviluppa né una risposta cellulare T né una risposta anticorpale B efficace**. Per questo compaiono molto presto **infezioni gravi, ricorrenti o opportunistiche**, spesso già nei primi mesi di vita.

La terapia della **SCID con assenza di linfociti T e B** è innanzitutto il **trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)**, da eseguire **il più precocemente possibile**, perché è il trattamento di riferimento con intento curativo per ricostruire un sistema immunitario funzionante.

In attesa del trapianto, la gestione comprende **isolamento/protezione dalle infezioni, immunoglobuline ev o sc, profilassi antibiotica** (in particolare contro *Pneumocystis jirovecii*), spesso anche **profilassi antifungina**, e trattamento rapido di eventuali infezioni in corso.

**Grazie e....buon lavoro**