

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Novembre 2004

numero 10

SEMINARI DEGLI SPECIALIZZANDI

Maturazione del sistema immunitario e difetti congeniti

A. De Palma, S. Borgonovo, S. Beretta, D. Frasca, L. Re Ferrè, F. Simone

Tutor: Giacomel Vania Clinica Pediatrica, Ospedale L. Sacco, Milano Clinica diretta da Prof. di Natale Berardo

Indirizzo per corrispondenza: alessandradepalma@libero.it

Maturation of the immune system and congenital defects

Key words: Immune system maturation, Congenital immunodeficiency, Neonatal immunity, Lymphocytes, Immunoglobulins, Primary immunodeficiency, Recurrent infections

Abstract This seminar reviews the development and maturation of the immune system from the neonatal period to full immunological competence. The innate and adaptive branches of immunity are described, including cellular and humoral components. The physiological immaturity of the neonatal immune system and the role of passive maternal immunity are discussed. Criteria for suspecting immunodeficiency in children with recurrent infections are outlined, along with first-line and advanced diagnostic tests. The main primary immunodeficiencies are summarized, including antibody deficiencies (IgA deficiency, X-linked agammaglobulinemia), T-cell defects (DiGeorge syndrome), combined immunodeficiencies (SCID), and phagocyte disorders (chronic granulomatous disease, leukocyte adhesion deficiency, hyper-IgE syndrome).

GENERALITÀ SUL SISTEMA IMMUNITARIO

Cosa si intende per sistema immunitario ed immunità?

Definiamo Immunità la risposta del nostro organismo verso sostanze estranee, indipendentemente dalle conseguenze fisiologiche e patologiche che possono derivare da tale processo. L'insieme delle cellule e delle molecole coinvolte in questa risposta prende il nome di Sistema immunitario, complesso deputato al riconoscimento del self dal non-self, e la distruzione di quest'ultimo al fine di mantenere integra l'identità (= omeostasi = condizione di salute).

L'immunità è divisibile in due branche principali: *Naturale* e *Acquisita*.

La prima è definita *naturale* in quanto composta da meccanismi di difesa preesistenti all'esposizione agli agenti microbici o alle macromolecole estranee, la cui attività peraltro non viene potenziata da tale esposizione. Altra caratteristica è che non è in grado di discriminare, se non in modo grossolano, tra le diverse sostanze estranee. Le strutture che costituiscono l'*immunità naturale* sono: le barriere fisiche, i fagociti, gli eosinofili, le cellule Natural Killer ed infine molecole sia circolanti (il complemento) che solubili (le citochine).

Al contrario, l'immunità *acquisita* è caratterizzata da: specificità, diversità, memoria e autoregolazione; il che permette alle strutture che la compongono di potenziarsi col susseguirsi delle esposizioni al non-self e quindi di "acquisire" una maggiore capacità difensiva. L'immunità acquisita si divide a sua volta in Umoreale e Cellulare.

L'umorale è messa in opera da Linfociti B i quali sono deputati alla produzione di anticorpi in grado di difendere l'organismo da tossine e microrganismi extracellulari. La parte cellulare invece è costituita dai Linfociti T che si occupano della risposta contro i virus e i microrganismi intracellulari, ma che sono anche in grado di potenziare e maturare le risposte umorali e naturale.

	Naturale	Specifico
Barriere fisiche	Cute, mucose	Sistema immune cutaneo e associato alle mucose; Anticorpi nelle secrezioni mucose
Molecole circolanti	Complemento	Anticorpi
Cellule	Fagociti (monociti, macrofagi, neutrofili); NK	Linfociti
Mediatori solubili	Citochine di derivazione macrofagica	Citochine di derivazione linfocitaria

Il bersaglio di questo imponente "scudo difensivo" dell'organismo è l'*Antigene* che viene definito come una qualsiasi molecola in grado di indurre, una volta riconosciuta dal S.I., la formazione di anticorpi (che riconoscono gli antigeni solubili) oppure di linfociti citotossici (che riconoscono gli antigeni sulla superficie delle cellule accessorie APC) atti ad eliminarlo.

I linfociti sono morfologicamente uguali; si distinguono sia dal punto di vista della funzionalità, sia dalla presenza di marcatori di superficie (proteine). Nascono nel midollo osseo delle ossa piatte per poi seguire due destini differenti: i linfociti T migrano per via ematica nel timo dove poi giungono a maturazione, mentre i linfociti B maturano in fase precoce nel midollo osseo. Entrambe le popolazioni di linfociti migrano

negli organi linfatici periferici (linfonodi, placche di Peyer, tessuto linfatico cute e mucose).

I Linfociti di classe B, a contatto con l'Ag diventano Plasmacellule in grado di secernere gli anticorpi circolanti nel siero.

I Linfociti T sono invece suddivisi in Citotossici, deputati alla lisi dell'Agente estraneo, o in Helper deputati alla produzione di citochine. Questi ultimi a loro volta si differenziano in Th1, attivanti i linfociti T e in Th2 attivanti i linfociti B. Esiste inoltre una classe di linfociti T regolatori, costituita dai Th3, in grado di favorire la produzione di IgA, con proprietà

soppressive sui Th1 e Th2 e rilascianti il TGF- β e dai Tr1, in grado di rilasciare oltre al TGF- β (trasformino growth factor) anche IL-10. Data l'importanza del TGF- β nell'immunoregolazione e nella tolleranza pare anche evidente la responsabilità di tale classe di linfociti in alcune immunodisregolazioni su base genetica.

I linfociti T sono il centro direzionale della risposta immunitaria. La ricircolazione linfatica facilita il contatto tra antigene e linfocita, dal momento che i linfociti continuamente passano dal sangue ai tessuti, e da questi grazie alla linfa giungono ai linfonodi, per poi ritornare nel circolo sanguigno grazie al dotto toracico.

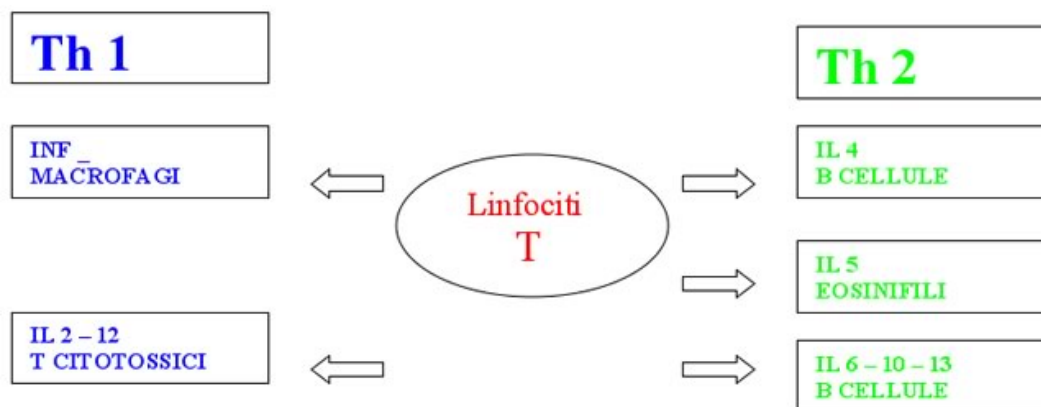


Figura 1. Classi di linfociti T.

Gli **anticorpi** sono glicoproteine presenti in tre diverse forme:

- legati alla membrana dei linfociti B;
- solubili: nel siero ed in fluidi secretori;
- legati a NK e fagociti.

Gli anticorpi svolgono funzioni di strutture recettoriali, sono in grado di legare e neutralizzare gli antigeni, attivano il complemento, favoriscono il meccanismo di fagocitosi grazie al fenomeno di opsonizzazione dell'antigene ed infine sono in grado di attivare l'ADCC, cioè la lisi di cellule tumorali o infette mediata dalle cellule NK.

Classe di Ig	Funzione
IgG, IgM	Attivazione del complemento
IgG	Opsonizzazione
IgG (per NK); IgE, IgA (per eosinofili)	ADCC (citotossicità cellulare Ab dipendente)
IgE	Ipersensibilità immediata
IgA	Immunità a livello delle mucose
IgG materne; IgA nel latte umano	Immunità neonatale
IgG	Circuiti di inibizione delle risposte immuni

Il **complemento** è un sistema di proteine funzionalmente collegate, che interagiscono tra loro a cascata, le cui funzioni principali sono rappresentate da:

- Opsonizzazione
- Attivazione del processo infiammatorio
- Neutralizzazione degli ImmunoComplessi
- Mediatori della citolisi

Le citochine sono un gruppo di proteine ormonali che regolano la proliferazione, differenziazione, attivazione delle cellule nella fase effettrice della risposta immune. Esse sono divise in 4 gruppi in base alla loro funzione (anche se molte

citochine possono svolgere più di una funzione):

- Mediatori dell'immunità naturale (prodotte dai fagociti mononucleati)
- Regolatori di: attivazione, crescita e differenziazione linfocitaria
- Regolatori del processo infiammatorio
- Stimolanti la crescita e la differenziazione dei leucociti immaturi

SISTEMA IMMUNITARIO: DAL NEONATO ALLA COMPLETA MATURAZIONE

Le diverse linee cellulari del sistema immunitario si sviluppano da “cellule staminali totipotenti” a partire dalla 5° settimana di gestazione. Esse sono distribuite attraverso i vari organi nel sistema linfatico. I linfociti B e T, come già ricordato, sono gli unici componenti del sistema immunitario che hanno capacità di riconoscimento antigene-specifica; es-

si, infatti, sono responsabili dell’immunità adattativa. I linfociti T si sviluppano in differenti organi alle diverse epoche gestazionali:

- midollo osseo (8-10 settimane);
- timo (8 settimane);
- linfonodi (11 settimane);
- appendice (11 settimane);
- tonsille (14 settimane).

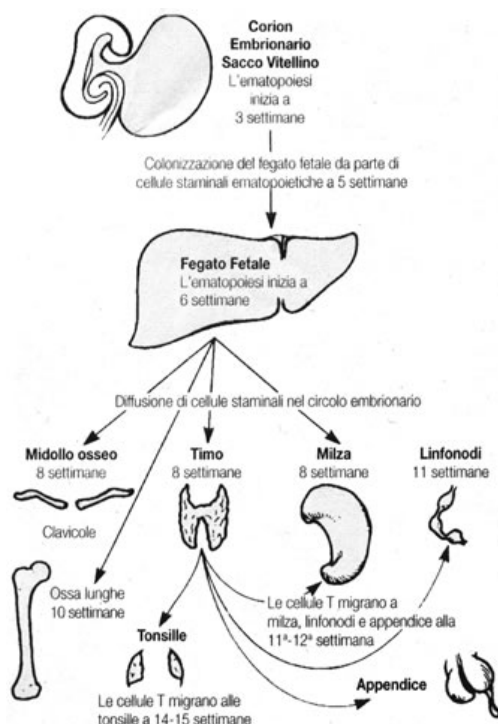


Figura 2. Genesi del sistema immunitario. Tratto da: “Nelson” XVI edizione 2000.

Attraverso tali organi, il sistema linfatico è responsabile della diffusione delle componenti del sistema immunitario nelle varie parti del corpo.

Alla nascita il neonato può usufruire di due tipi d’immunità: “Attiva”, debole e non ancora in grado di proteggere in modo adeguato il bambino dall’aggressione dei patogeni e “Passiva”, composta da immunoglobuline acquisite dalla madre attraverso il passaggio placentare. Tuttavia gli anticorpi materni non hanno una trasmissione verticale equa, infatti alla nascita i neonati sono in grado di rispondere alle aggressioni da parte dei virus e degli organismi Gram positivi, ma non contro i Gram negativi. Questi ultimi sono però i responsabili di numerose patologie che si possono manifestare proprio nel periodo neonatale, ad esempio: la Gonorrea, la Pertosse, la Salmonella, la Shigella, il Colera o l’infezione da E. Coli.

L’immunità *passiva* comunque è un valido supporto alla scarsità delle difese endogene, sotto forma di:

- alti livelli di IgG passate attraverso la placenta a partire dalla XII settimana di gestazione che diminuiscono progressivamente nei primi mesi di vita;
- IgA materne secrete nel colostro e nel latte materno.

L’immunità *attiva* invece è caratterizzata, rispetto all’età

adulta, da: ridotta produzione di citochine, minore attività del complemento e significativa riduzione dei suoi fattori, pool midollare di neutrofili ridotto, risposta dei T-linfociti agli antigeni più lenta e inoltre una produzione anticorpale rallentata; tutti questi fattori contribuiscono a rendere il periodo neonatale un lasso di tempo ad alto rischio infettivo durante il quale i processi infetti sia virali che batterici decorrono con maggior gravità.

I neonati iniziano a sintetizzare anticorpi di classe IgM immediatamente dopo la nascita, in quota sempre crescente, a seguito della notevole stimolazione antigenica che deriva dall’ambiente esterno. I prematuri sembrano essere capaci di tale risposta in maniera del tutto simile ai nati a termine. Dopo circa 6 giorni dalla nascita i livelli di IgM subiscono un rapido incremento che continua fino al raggiungimento dei livelli simili all’adulto approssimativamente al compimento del primo anno di vita.

Per ciò che concerne la quota di IgG, mentre quelle materne gradualmente diminuiscono nell’arco dei primi 6-8 mesi, quelle prodotte dal bambino tendono progressivamente ad aumentare fino a stabilizzarsi sulla concentrazione dell’adulto ai 7-8 anni d’età. Le IgG1 e le IgG4 sono le prime a raggiungere i livelli adulti seguite dalle IgG3 (verso i 10 anni) e le

IgG2 (verso i 12 anni). In ogni modo i bambini sani non possono produrre anticorpi contro antigeni polisaccaridici solitamente fino ai 2 anni d'età, a meno che il polisaccaride non sia coniugato con una proteina carrier, come nel caso dei vaccini coniugati *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib), e PVC; inoltre, sotto i due anni d'età gli Ag T-indipendenti sono poco immunogeni. Tutto ciò comporta una maggiore suscettibilità alle infezioni provocate da batteri la cui capsula sia costituita da polisaccaridi. Lo sviluppo del sistema immunitario si completa nei primi anni di vita in seguito all'interazione del bambino con l'ambiente e alle stimolazioni antigeniche cui è sottoposto. Tuttavia la varietà della stimolazione antigenica e la cooperazione tra linfociti B e T contribuiscono ad una

completa maturazione del sistema immunitario sin dal primo anno di vita.

Età	Linfociti x1000/uL	% su GB
Nascita	2.0-11.0	31%
1 settimana	2.0-17.0	41%
1 mese	2.5-16.5	56%
6 mesi	4.0-13.5	61%
12 mesi	4.0-10.5	61%
4 anni	2.0-8.0	50%
8 anni	1.5-6.8	39%
21 anni	1.0-4.8	34%

Età	IgG	IgA	IgM (mg/dl)
Cordone ombelicale	1112 (862-1434)	Non dosabili	9 (5-14)
1-3 mesi	468 (231-497)	24 (8-74)	74 (26-210)
4-6 mesi	434 (222-846)	20 (6-60)	62 (28-39)
7-12 mesi	569 (351-919)	29 (10-85)	89 (38-204)
13-24 mesi	801 (264-1509)	54 (17-178)	128 (48-337)
2-3 anni	889 (462-1710)	68 (27-173)	126 (62-257)
4-5 anni	1117 (528-1959)	98 (37-257)	119 (49-292)
6-8 anni	1164 (633-1016)	113 (41-315)	121 (56-261)
9-11 anni	1164 (707-1919)	127 (60-270)	129 (61-276)
12-16 anni	1105 (640-1909)	136 (61-301)	132 (59-297)

QUANDO SOSPETTARE UN'IMMUNODEFICIENZA?

Anamnesi

Un'accurata indagine anamnestica è fondamentale nel discriminare quali soggetti possano far sospettare un'immunodeficienza, necessitando, quindi, di indagini più approfondite.

È importante indagare già dall'anamnesi familiare la presenza d'infezioni severe, sepsi, immunodeficienze o morti precoci (costruire albero genealogico).

Per ciò che concerne la storia clinica del paziente, bisognerà raccogliere informazioni dettagliate riguardo all'età gestazionale, il peso alla nascita, il periodo neonatale e la risposta alle vaccinazioni.

Infine molta attenzione va posta all'anamnesi patologica prossima e remota indagando sulla natura, severità, sede e ricorrenze delle infezioni (aumentata frequenza, gravità, durata prolungata, recidive senza intervallo libero, aumentata dipendenza dagli antibiotici, complicanze infettive gravi o inaspettate, infezioni da parte di microrganismi insoliti, solitamente opportunisti).

CARATTERISTICHE CLINICHE ASSOCIATE AD IMMUNODEFICIENZA

Il pediatra si trova spesso ad osservare bambini con infezioni ricorrenti, tuttavia la maggioranza di questi non ha una patologia da immunodeficienza. Si parla d'infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) nel caso di un bambino che nei primi anni di vita (1-6 anni), sviluppa più di 6 infezioni/anno o più di un'infezione/mese nel periodo autunno-inverno e che non abbia

condizioni patologiche sottostanti (anomalie congenite delle vie aeree, fibrosi cistica, IDP, infezione da HIV, sindrome delle ciglia immobili).

L'incidenza di tale condizione è stimata intorno al 6% dei bambini italiani. Essa è provocata da una fisiologica immaturità del sistema immunitario su cui si inseriscono sia l'effetto sfavorevole dell'impatto ambientale (socializzazione precoce, esposizione al fumo passivo, inquinamento atmosferico), sia l'azione immunodepressiva transitoria indotta dagli stessi agenti patogeni. È una condizione benigna ed autorisolvibile nel corso di 1-2 anni.

Dal punto di vista clinico il quadro che si presenta è eterogeneo, caratterizzato da infezioni aspecifiche delle alte vie respiratorie e meno frequentemente delle basse vie respiratorie che non differiscono per durata e gravità da quelle dei bambini con normale incidenza di malattie delle vie respiratorie. Sono determinate per lo più da virus (Rhinovirus, Virus parainfluenzali tipo 1,2,3,4 e virus influenzali tipo A e B). Tra i batteri, anche se raramente causa di IRR, nel 20% dei casi viene isolato lo *Streptococco* β -emolitico gruppo A, (è possibile che un'elevata percentuale sia tuttavia costituita da portatori sani) seguito a distanza da *Haemophilus Influenzae*, *Streptococcus Pneumoniae*, *Moraxella Catarrhalis*. La valutazione del sistema immunologico dovrebbe essere intrapresa quindi solo in quei bambini con manifestazioni cliniche specifiche di patologie del sistema immunitario o con infezioni inusuali, croniche o ricorrenti.

Riportiamo di seguito le condizioni cliniche che dovrebbero far sospettare la presenza di un'immunodeficienza sottostante. Inoltre ricordiamo come il tipo d'infezione fornisca dati importanti riguardo alla qualità del difetto presente (vedi Tabella 5).

Dati frequentemente presenti e altamente indicativi

- Infezioni ricorrenti, specie se politipiche
- Infezioni croniche

- Agenti microbici inusuali
- Incompleta risoluzione tra gli episodi infettivi o scarsa risposta alla terapia

Principali infezioni	Deficit
Infezioni ricorrenti e/o gravi da batteri invasivi extracellulari (Haemofilus, Stafilococco, Pneumococco, Streptococco, Pseudomonas); infezioni virali e protozoarie persistenti (Giardia). In particolare: otiti purulente, polmoniti, meningiti, sepsi.	Deficit anticorpali
Infezioni disseminate da agenti microbici intracellulari.	Deficit dell'immunità cellulo-mediata
Infezioni da agenti sia intra- che extracellulari	Immunodeficienze combinate
Infezioni gravi politipiche (Candida, Streptococco, Stafilococco).	Deficit dei fagociti
Aumentata incidenza di malattie autoimmuni; Infezioni da batteri piogeni.	Deficit del complemento

Dati frequentemente presenti e moderatamente indicativi

- Lesioni cutanee (eczema, candidosi, rash, seborrea, alopecia, verruche)
- Diarrea cronica
- Ritardo di crescita
- Epatoesplenomegalia
- Anomalie ematologiche
- Ascessi ricorrenti
- Osteomieliti ricorrenti
- Autoimmunità
- Difetti di sviluppo

- Test di screening per il deficit del complemento
- Attività emolitica totale (CH 50);
- C3, C4.

TEST DIAGNOSTICI AVANZATI

Nel caso in cui dalla clinica e dagli esami di primo livello scaturisca il sospetto diagnostico di immunodeficienza, ed a maggior ragione se vi sono indicazioni riguardo la qualità del difetto presente, si può procedere all'esecuzione di indagini più accurate e specifiche.

Test per lo studio del sistema anticorpale

- Valutazione della concentrazione ematica delle cellule B mediante citofluorimetria;
- Determinazione quantitativa delle immunoglobuline (IgD, IgE);
- Sottoclassi IgG;
- Risposte anticorpali specifiche (Valutazione del titolo anticorpale prima e dopo l'immunizzazione con tossoide tetanico, tossoide difterico, polisaccaride capsulato di H. influenzae);
- Dosaggio della concentrazione delle Ig nel siero ed, eventualmente, in altri liquidi e secreti corporei.

Test di valutazione dell'immunità cellulo-mediata

- Test cutanei di ipersensibilità ritardata (Candida, Tossoidi tetanici);
- Conta dei linfociti T totali con anticorpi monoclonali (CD3);
- Valutazione in citofluorimetria dei subset T cellulari (CD4 e CD8) (determinano la percentuale di helper e citotossici);
- Valutazione di antigeni di attivazione e di memoria dei linfociti T (HLA DR, CD45RA, CD45RO);
- Risposta proliferativa a mitogeni (PHA), antigeni e cellule allojeniche (reazione leucocitaria mista);
- Produzione di citochine.

Test di valutazione della fagocitosi

- Valutazione morfologica delle cellule per escludere l'esistenza di anomalie nelle caratteristiche granulazioni;

Dati associati con quadri specifici di immunodeficienza

- Atassia-teleangectasia (S. di Louis-Bar)
- Nanismo ad arti corti
- Endocrinopatie
- Albinismo parziale
- Tetania
- Trombocitopenia-eczemi (S. di Wiskott-Aldrich)
- Periodontite

SCREENING IMMUNOLOGICO DEL BAMBINO CON IRR

Di fronte ad un paziente con infezioni respiratorie ricorrenti è opportuno indagare con degli esami comuni e poco costosi, ma che ci possono fornire importanti informazioni.

- Emocromo completo con formula, VES.
- Test di screening per i difetti B-cellulari
- Dosaggio delle IgA, IgM e IgG;
- Isoemoagglutinine (anti-A, anti-B);
- Titolo anticorpale per tetano, difterite.
- Test di screening per i difetti T-cellulari
- Conta assoluta dei linfociti.
- Test di screening per i difetti di fagocitosi
- Conta assoluta dei neutrofili.

- Test di adesione, chemiotassi, test per la valutazione della fagocitosi, riduzione del nitroblu di tetrazolio (NBT) sostituito da citometria a flusso della combustione respiratoria;
- Numero e funzione delle cellule natural killer (NK) (CD16 CD56).

Test di valutazione del complemento

- Determinazioni di componenti specifici;
- Studio dell'espressione dei recettori cellulari per componenti del complemento (CR1 e CR3).

LE IMMUNODEFICIENZE

Sono un gruppo assai eterogeneo di affezioni caratterizzate da difetti di sviluppo o funzionamento del Sistema Immunitario che si traducono in un'insufficiente risposta.

Esse possono causare non solo un'aumentata suscettibilità alle infezioni, ma anche favorire l'insorgenza di patologie autoimmuni e neoplasie. Da un punto di vista epidemiologico l'incidenza è stata calcolata essere di 1/10.000 (escludendo il Deficit asintomatico di IgA che ha un'incidenza di 20/10.000), con comparsa preferenziale nel sesso maschile.

L'età di comparsa può essere suddivisa come segue:

- 40% nel primo anno di vita;

- 40% nei primi 5 anni di vita;
- 15% nel sesto anno di vita;
- 5% nell'età adulta.

Le immunodeficienze possono essere distinte in:

Immunodeficienze primitive (congenite)

Espressione di un vero e proprio difetto genetico (soprattutto X-linked), caratterizzate clinicamente da aumentata suscettibilità alle infezioni che si manifesta precocemente nell'infanzia o che può occasionalmente evidenziarsi in età più avanzata. Incidenza: 1/50.000 nati vivi.

Immunodeficienze secondarie (acquisite)

Si manifestano a seguito di malnutrizione, neoplasie, situazioni di stress, dismetabolismi, trattamento con farmaci ad azione immunosoppressiva o infezioni delle cellule immunocompetenti (HIV).

Noi abbiamo dedicato particolare attenzione alle immunodeficienze primitive, cercando di riassumere per ciascuna patologia nozioni di pronto utilizzo al fine di avere una visione completa e più chiara di queste sindromi di difficile diagnosi e gestione.

Iniziamo dal proporre innanzitutto un prospetto che sia utile a dimostrare la reale distribuzione di tali patologie sul territorio.

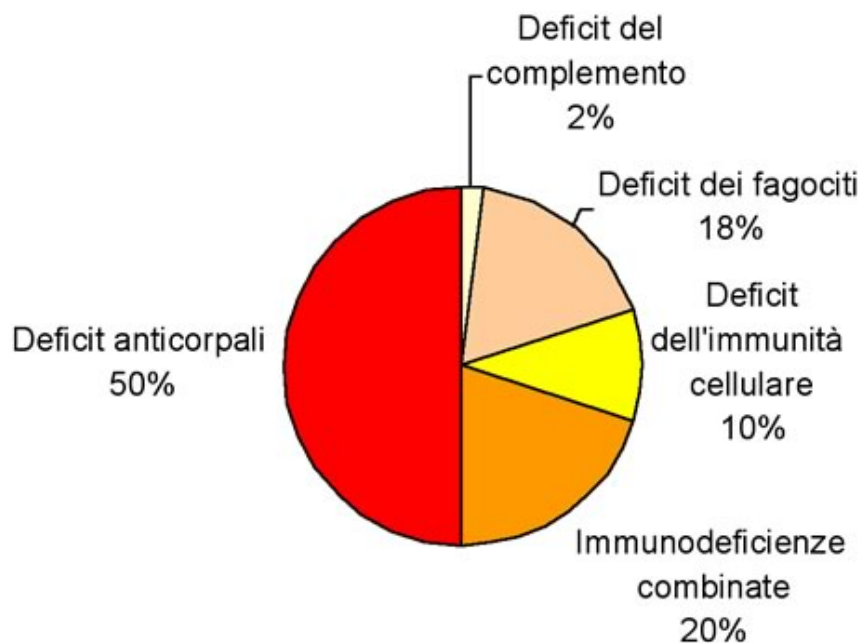


Figura 3. Distribuzione delle immunodeficienze primitive.

Di seguito, un cenno ai difetti immunologici più "frequenti":

1) DEFICIT ANTICORPALI

Deficit di IgA

Condizione trasmessa con carattere Autosomico Recessivo o sporadica, associata al complesso maggiore di istocompatibilità di classe I o II.

Attualmente in Italia la frequenza è stimata intorno a 1:600. Gli esami di laboratorio mostrano un'assenza totale o quasi (<5-10 mg/dL) delle sole IgA sieriche e secretorie, con valori normali di IgG, IgM, IgD e IgE e uno squilibrio tra IL5 ed IL6.

Sintomatologia:

Nel 50% dei casi i pazienti non presentano patologie rilevanti, mentre nel restante 50% si possono riscontrare:

- infezioni respiratorie ricorrenti gravità lieve-moderata, raramente polmoniti ricorrenti e bronchiectasie
- infezioni enteriche (diarrea da Giardia)
- allergie
- celiachia
- ritardo mentale
- patologie autoimmuni (LES, AR, anemia emolitica, dermatomiosite)
- neoplasie (linfomi intestinali)

Diagnosi:

La diagnosi si basa quindi sul dosaggio IgA e delle altre Immunoglobuline.

La prognosi dipende dalla patologia associata; per quel che riguarda la terapia non esiste terapia specifica, ma solo sintomatica.

Agammaglobulinemia X-linked (S. di Bruton)

I pazienti con questo tipo di immunodeficienza primaria presentano un grave difetto in numero e funzione dei linfociti B che esita in una grave ipogammaglobulinemia.

A livello genico l'anomalia risiede nella codificazione della tirosin-kinasi di Bruton (espressa in dosi elevate in tutta la linea B-cellulare), che esita nel blocco della maturazione dei linfociti B. Gli esami di laboratorio evidenziano: IgG di solito <200 mg/dL, assenza di IgA e IgM, IgD, IgE, assenza quasi completa di linfociti B circolanti (CD19 <2%).

La sintomatologia ha inizio dopo il 6° mese di vita in concomitanza con la scomparsa degli Ab materni. La clinica può essere caratterizzata da:

Sintomatologia:

- Infezioni respiratorie ricorrenti, gravi e recidivanti, resistenti alla terapia;
- Sinusiti, otiti, bronchiectasie causate da Pneumococco, Haemophilus, Stafilococchi, Pseudomonas;
- Diarrea da Giardia Lambia;
- Artriti da Mycoplasma;
- Fenomeni autoimmuni: anemia perniciosa, amiloidosi, AR, leucemie.

La diagnosi si basa su: sesso maschile, anamnesi familiari, dosaggio delle Immunoglobuline, carenza tessuto linfatico faringeo e assenza di risposta anticorpale ai più comuni antigeni.

Prognosi:

La prognosi dipende dalla terapia intrapresa, consistente in infusioni di g-globuline (0.4-0.6g/Kg) ogni 3-4

settimane per mantenere IgG >500 mg/dL, in associazione ad antibiotico terapia per le infezioni intercorrenti.

2) DEFICIT DELL'IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA

Sindrome di Di George

Patologia X-Linked o autosomica dominante (delezione 22q11), ma più spesso sporadica.

È caratterizzata da insufficiente sviluppo del III-IV arco branchiale con ipoplasia del timo e delle paratiroidi, anomalie cardiache (tronco comune) e facciali (micrognazia, ipertelorismo, inserzione bassa delle orecchie e frenulo nasale corto).

Sintomatologia:

L'esordio si verifica solitamente a pochi giorni dalla nascita con ipocalcemia, cardiopatia e facies tipica. La gravità clinica varia da parziale linfopenia con moderata immunodeficienza fino al decesso entro 2 anni di vita.

La terapia si avvale di: Ca + vitD e ormoni timici: nei casi in cui l'immunodeficienza sia completa si deve ricorrere al trapianto di midollo osseo HLA identico, non frazionato.

3) DEFICIT COMBINATI

Severe combined immunodeficiency (SCID)

Condizione a carattere autosomico recessivo con diminuzione di T e B cell o X-Linked con sola diminuzione di T cell e B cell normali, ma non funzionanti per mancata cooperazione con i T. L'incidenza è stimata intorno a 1:100.000.

Ne esistono numerose varianti, ad es: difetto dei geni RAG e ARTEMIS, difetto del gene dell'enzima adenosin-deaminasi (ADA), difetto della proteina Z-attivante (ZAP), in caso di SCID a trasmissione X-linked (X-SCID) è presente un difetto del gene IL-2R-gamma.

Tra le immunodeficienze combinate ne esiste una variante con ipereosinofilia ed elevazione delle IgE sieriche, la sindrome di Omenn: è una condizione fatale, ereditaria autosomica recessiva, con profonda suscettibilità alle infezioni con infiltrati T-cellulari in cute, intestino, fegato e milza.

Clinicamente le SCID si possono presentare con:

- infezioni precoci nei primi mesi di vita
- polmonite interstiziale
- diarrea
- candidiasi orale intrattabile
- infezioni da germi intracellulari
- reazioni trasfusionali importanti

La diagnosi viene posta clinicamente dall'assenza di linfonodi palpabili e di tonsille visibili, ed avvalorata dall'assenza dell'ombra timica all'Rx torace, linfopenia all'emocromo e dalla tipizzazione linfocitaria.

La prognosi è infausta con morte entro 1-2 anni per infezioni da opportunisti e virus.

L'approccio terapeutico si avvale di trapianto di M.O. eterologo compatibile da fratello.

Importante ricordare che questi pazienti possono essere soggetti a gravi conseguenze se sottoposti a somministrazione di vaccini vivi.

4) DEFICIT DEI FAGOCITI

Malattia granulomatosa cronica

Malattia ereditaria rara, X-Linked, dovuta ad un deficit di NADPH-ossidasi. L'esordio è spesso nei primi mesi di vita, più raramente nell'età adulta.

Sintomatologia:

Clinicamente si possono avere:

- Infezioni ricorrenti e gravi causate da germi catalasi positivi (Stafilococcus, Serratia, Aspergillo), miceti e batteri saprofiti.
- Granulomatosi con necrosi cutanea
- Osteomieliti
- Epatiti con epatomegalia
- Sepsi generalizzata

Diagnosi:

La diagnosi viene posta dal test NBT e dal test di ossidazione della diidrorodamina (DHR).

Terapia:

La terapia si avvale di antibiotici aggressivi e prolungati, antifungini $\pm$ INF- γ e nei casi più gravi da trapianto di M.O.

Deficit di adesione leucocitaria (LAD)

Si tratta di rari disordini autosomici recessivi della funzione leucocitaria; ne esistono 2 tipi LAD-1 e LAD-2. La LAD-1 colpisce circa 1:1.000.000 ed è caratterizzata da infezioni batteriche e fungine recidivanti e da ridotta risposta infiammatoria, nonostante la presenza di neutrofilia molto spiccata.

Clinicamente possono manifestarsi con:

- Infezioni ricorrenti batteriche di cute, bocca, tratto respiratorio, mucosa intestinale.
- Ritardo della caduta ed infezione del moncone ombelicale
- Gravi gengiviti con perdita precoce della dentizione decidua e poi permanente

La diagnosi viene fatta mediante la dimostrazione alla citometria di flusso di un deficit molecolare (CD 11/CD 18) responsabile dell'alterazione della chemiotassi dei neutrofili.

La terapia si avvale dell'utilizzo di immunosoppressori e nei casi gravi (completa assenza di molecole di adesione) si ricorre al trapianto di midollo osseo allogenico.

Sindrome di Job (iper-IgE)

Sindrome a trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta, caratterizzata da livelli marcatamente elevati di IgE nel siero (>2000 UI/ml) con eosinofilia tissutale e periferica e difetti chemiotattici intermittenti.

L'esordio è solitamente precoce nell'infanzia.

Sintomatologia:

Clinicamente può manifestarsi sotto forma di:

- Infezioni cutanee e respiratorie, prevalentemente stafilococciche (polmoniti con formazione di pneumatoceci, mastoiditi; infezioni osteo-articolari meno frequenti)
- Eczema cronico
- Alterazioni facciali e scheletriche

Diagnosi:

La diagnosi è data da aumento delle IgE, IgD moderatamente aumentate e chemiotassi alterata.

Terapia:

La terapia si avvale di un uso cronico di antibiotici.

Bibliografia

- Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. Pediatrics clinics of North America 1996;43:599-617.
- Sterkers G. Immune defenses of newborn infants. Rev Prat 1991;41:1341-1344.
- Durandy A. Development of specific immunity in prenatal life. Arch Pediatrics 2001;8:979-985.
- Hayward AR. The human fetus and newborn: development of the immune response. Birth Defects Orig Art Ser 1983;19:289-94.
- Quie PG. Antimicrobial defenses in the neonate. Semi Perinatol 1990;14(4 suppl 1):2-9.
- Goldblatt D. Immunisation and the maturation of infant immune response. Dev Biol Stand 1998;95:125-132.
- Millet V, Lacroze V, Bodiou AC, Dubus JC, D'Ercole C, Unal D. Ontogeny of the immune system. Arch Pediatr 1999;6 suppl 1:14S-19S.
- Muzyka BC. Host factors affecting disease transmission. Dent Clin North America 1996;40(2):263-275.
- Babu KS, Arshad SH. The role of allergy in the development of airway inflammation in children. Paediatr Respiratory Review 2003;4(1):40-46.
- Nelson. Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia. 2000.
- Smith KJ, Skelton H. Common variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumour necrosis factor-alpha receptor fusion protein. British Journal of Dermatology 2001;144:597-600.
- Ferguson AC, Cheung SS. Modulation of immunoglobulin M and G synthesis by monocytes and T lymphocytes in the newborn infant. Journal of Pediatrics 1981;98(3):385-391.
- Wolach B, Carmi D, Gilboa S, Satar M, Segal S, Dolfin T, Schlesinger. Some aspects of the humoral immunity and the phagocytical function in newborn infants. Isr J Med Sci 1994;30(5-6):331-335.
- Burgo GR, Ugazio AG. Immunologia e allergologia pediatrica. UPSA MEDICA.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Philadelphia, 4th ed. 2000.

- Weiner HL. Induction and mechanism of action of transforming growth factor-(beta)-secreting Th3 regulatory cells. Immunol Rev 2001;182:207-214.
- Lazzerini M. Polmonite interstiziale in immunodepresso: Il Pneumocisti carinii. Medico e Bambino - Pagine Elettroniche - Novembre 2004.