

Immunodeficienze

- Congenite o primarie
- Acquisite o secondarie

Immunodeficienze

- Assenza o alterata funzionalità di uno o più elementi del SI.
 - Malattie da immunodeficienza aspecifica (ex anomalie a carico del complemento o le cellule fagocitarie)
 - Malattie da immunodeficienza specifica (anomalie a carico dei T o dei B)

Immunodeficienze

- Aumentata suscettibilità alle infezioni
 - **Difetti di immunoglobuline, complemento e fagociti**: infezioni piogene ricorrenti da batteri capsulati (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*)
 - **Difetti dell'immunità cellulo-mediata** (linfociti T): infezioni opportuniste (lieviti e virus comuni)

Tab. 13.1 Manifestazioni cliniche associate a immunodeficienza.

Manifestazioni frequentemente presenti ed altamente indicative

Infezioni croniche

Infezioni ricorrenti

Agenti infettivi insoliti (es.: *Pneumocystis carinii*)

Guarigione incompleta da episodi infettivi o risposta incompleta alla terapia

Manifestazioni frequentemente presenti e moderatamente indicative

Esantema cutaneo (es. eczema, candidosi)

Diarrea cronica

Difetti di accrescimento

Epatosplenomegalia

Ascessi ricorrenti

Osteomieliti ricorrenti

Patologie autoimmuni

Manifestazioni associate a specifiche malattie da immunodeficienza

Alassia

Teleangectasia

Nanismo ad arti corti

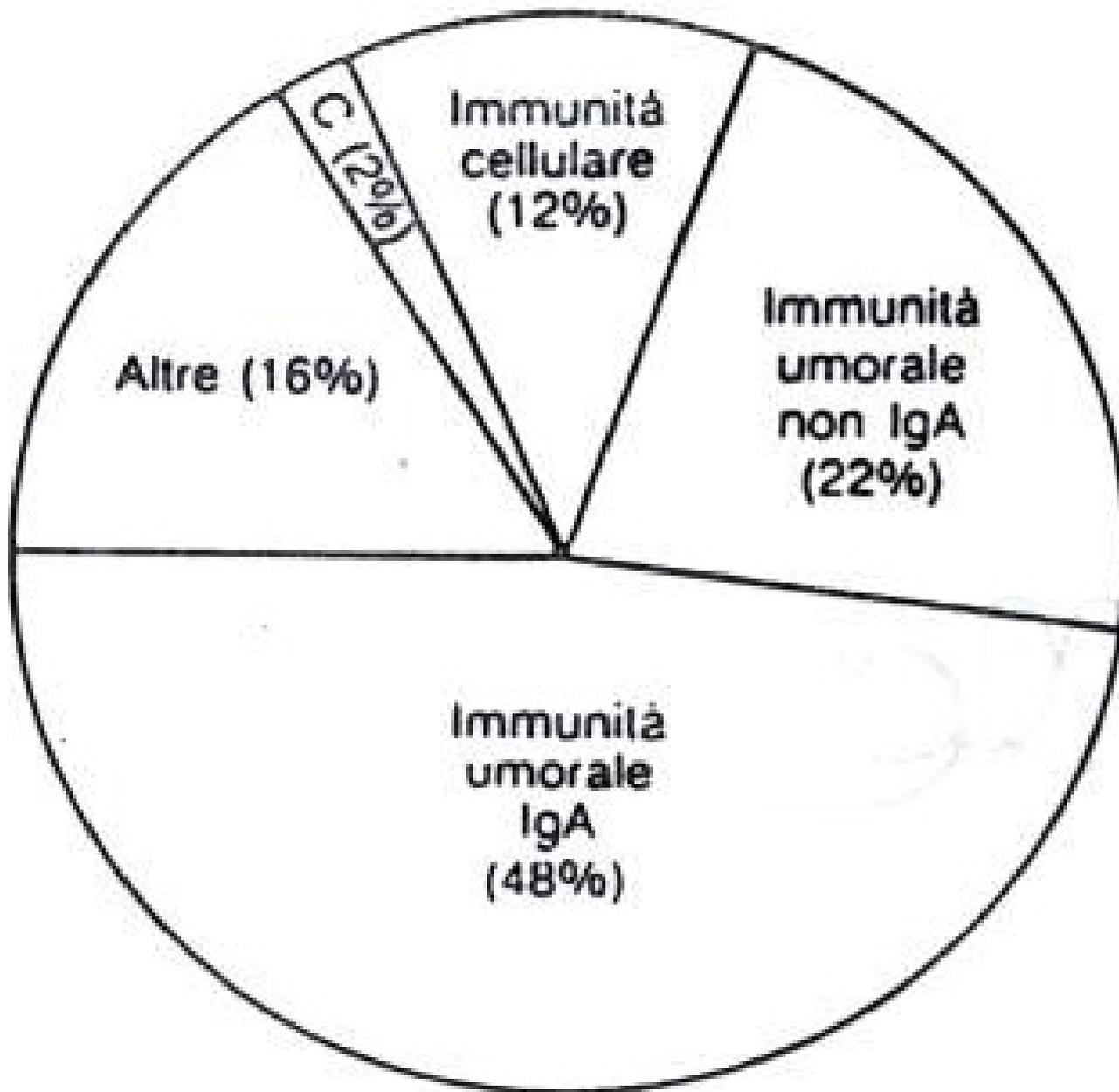
Ipoplasia delle cartilagini e dell'apparato pilifero

Endocrinopatia idiopatica

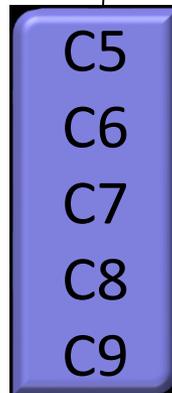
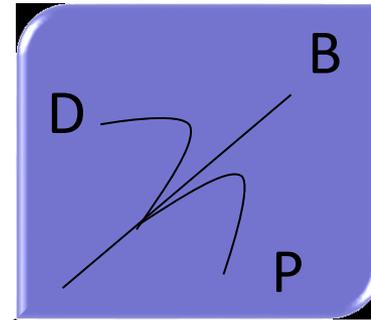
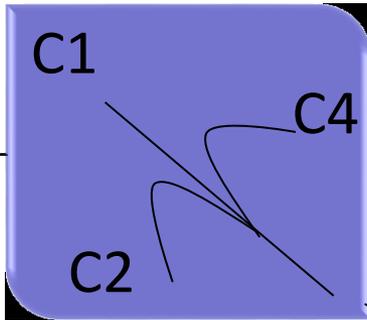
Albinismo parziale

Trombocitopenia

Tetania



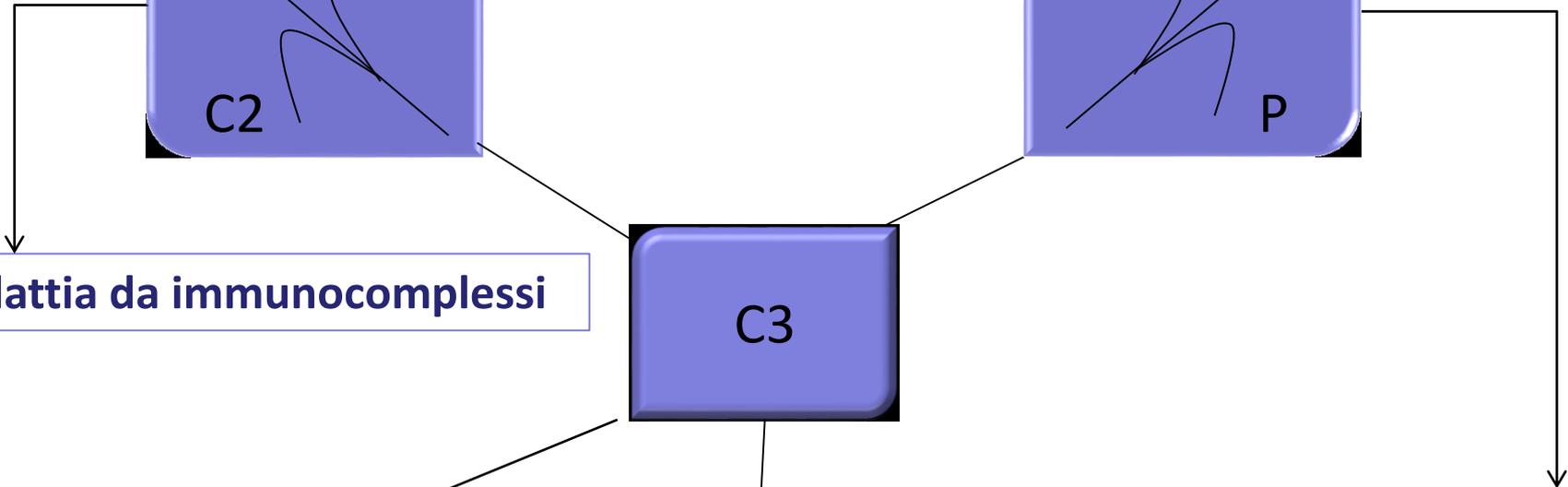
Deficit del complemento



Malattia da immunocomplessi

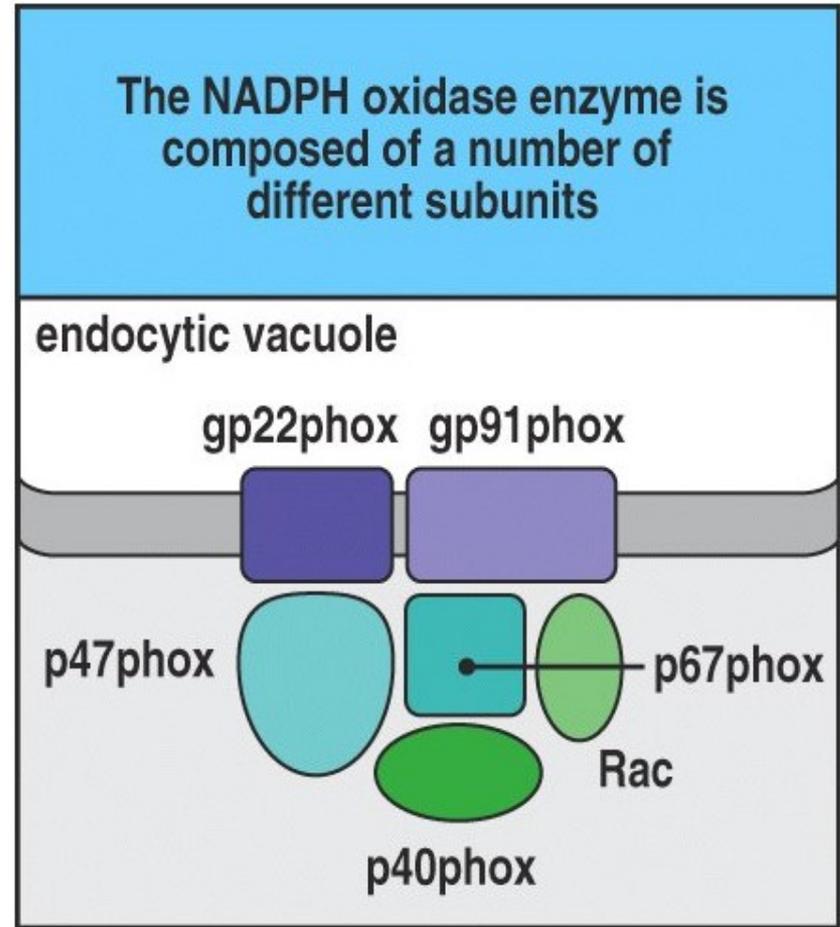
Infezioni batteriche ricorrenti

Infezioni ricorrenti da neisseria



Malattia granulomatosa cronica (CGD):

- malattia genetica molto rara.
- 2/3 meccanismo di trasmissione legato a X, le altre forme autosomiche recessive
- Risposte cellulo-mediate croniche
- Normalmente deficit di gp91 phox= citocromo b₅₅₈



- Ricorrenti infezioni da parte di batteri intracellulari e miceti già dalla prima infanzia

TABELLA 19-2 CARATTERISTICHE DELLE INTEGRINE ASSENTI NEL DEFICIT DI ADESIONE LEUCOCITARIA

Caratteristiche	Integrine*		
	LFA-1	CR3	CR4
Designazione CD	CD11a/CD18	CD11b/CD18	CD11c/CD18
Subunità che le compongono	α L β 2	α M β 2	α X β 2
Peso molecolare di ciascuna subunità (kDa)			
Catena α	175.000	165.000	150.000
Catena β	95.000	95.000	95.000
Espressione cellulare	Linfociti Monociti Macrofagi Granulociti Cellule Natural Killer	Monociti Macrofagi Granulociti Cellule Natural Killer	Monociti Macrofagi Granulociti
Ligando	ICAM-1 ICAM-2	C3bi	C3bi
Funzione inibita dal blocco con mAb	Stravasamento Citotossicità dei CTL Interazioni T-B ADCC	Opsonizzazione Adesione, aggregazione e chemiotassi granulocitaria ADCC	Adesione e aggregazione granulocitaria

* CR3= Recettore per il complemento di tipo 3, noto anche come Mac-1; CR4= Recettore per il complemento di tipo 4, noto come gp150/90. LFA-1, CR3 e CR4 sono eterodimeri contenenti una catena in comune β e una diversa catena α designate rispettivamente L, M e X.

Tabella 20-2. Deficit dell'immunità innata a base genetica

Malattia	Deficit funzionale	Basi molecolari del deficit
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
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.

Tipo di difetto/nome della sindrome	Malattie infettive o altre malattie associate
Deficienza di adesione leucocitaria	Diffuse infezioni da batteri piogeni
Malattia granulomatosa cronica	Infezioni intracellulari ed extracellulari, granulomi
Deficienza di G6PD	Alterata respirazione cellulare, infezioni croniche
Deficienza di mieloperossidasi	Difettiva uccisione intracellulare, infezioni croniche
Sindrome di Chediak-Higashi	Infezioni intracellulari ed extracellulari, granulomi

Fig. 11.15 Difetti nelle cellule fagocitarie sono associati alla persistenza di infezioni batteriche.

Deficit primari dei linfociti B

agammaglobulinemia legata al cromosoma X
deficit di IgA
deficit delle sottoclassi di IgG
immunodeficienza con iperIgM
immunodeficienza comune variabile (CVID)
ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia

Fig. 21.1 Le immunodeficienze a carico delle cellule B possono essere di grado variabile: da una ritardata maturazione della normale produzione di immunoglobuline, ai deficit a carico di un singolo isotipo, fino ad una agammaglobulinemia associata al cromosoma X, nella quale i bambini maschi affetti non hanno né cellule B né immunoglobuline nel siero.

Infezioni piogeniche ricorrenti come polmonite, otite media e sinusite.

Agammaglobulinemia

Malattia	Deficit funzionali	Basi molecolari del deficit
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 la proteina 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 $Ig\alpha$ o per <i>BLNK p85α</i>

Infezioni ricorrenti da batteri piogeni come lo *Streptococcus pneumoniae* e infezioni croniche da enterovirus

Agammaglobulinemia legata al cromosoma X

- Descritta da OC Bruton nel 1952: mancanza di anticorpi in un bambino maschio
- Anni '90 identificato il gene responsabile:
 - Manca gene per tirosin kinasi di Bruton Btk coinvolto nella trasduzione del segnale del recettore pre-BCR necessario alla sopravvivenza e differenziazione dei linfociti pre-B

Agammaglobulinemia

Completa assenza di γ -globuline nel siero

Linfociti B: Pochi o assenti nel sangue e nel tessuto linfonodale

Linfonodi e tonsille ipoevoluti

Assenza di plasmacellule nei tessuti

Manifestazioni di tipo autoimmunitario (?)

Protezione per i primi mesi di vita grazie alle IgG materne

Agammaglobulinemia

Numerose infezioni batteriche (soprattutto *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*) con frequenti polmoniti, sinusiti, meningiti batteriche e setticemie.

Infusione settimanale o mensile di γ -globuline conferiscono al paziente un'efficace immunizzazione passiva

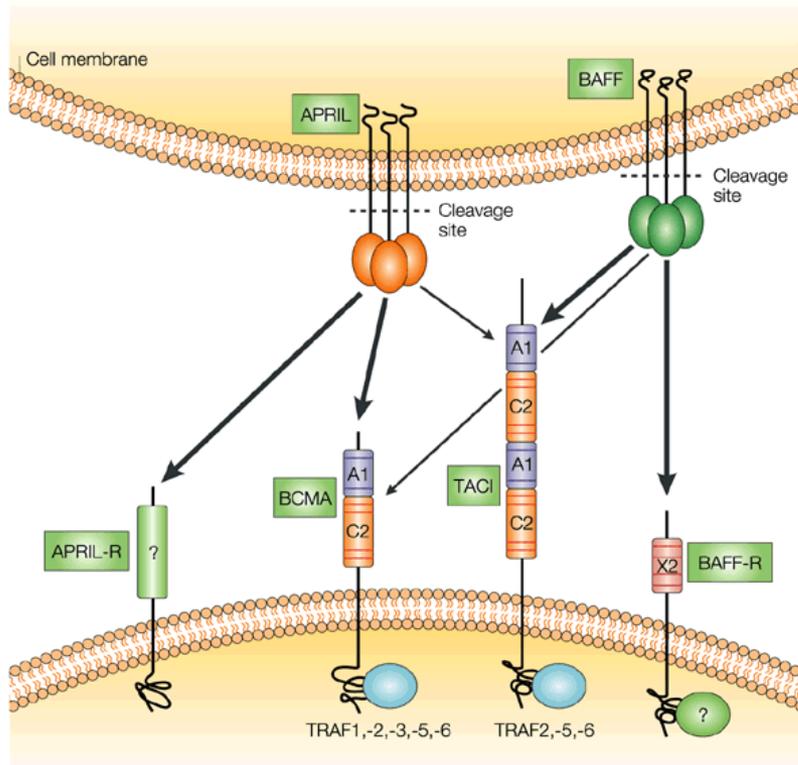
Ipogammaglobulinemie

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 <i>TACI</i> (in alcuni pazienti)
Deficit selettivo di IgG2	Aumentata suscettibilità a infezioni batteriche	Un limitato numero di pazienti mostra una delezione nel locus genico IgH $\gamma 2$
Immunodeficienza comune variabile	Ipogammaglobulinemia; linfociti B normali o diminuiti	Mutazioni a carico dei geni <i>ICOS</i> e <i>TACI</i> (in alcuni pazienti)
Sindrome ICF	Ipogammaglobulinemia; occasionalmente blandi difetti a carico dei linfociti T	Mutazioni nel gene <i>DNMT3B</i>

Deficit selettivo di IgA

TACI (TNF-like receptor transmembrane activator and CAML interactor)



Nature Reviews | Immunology

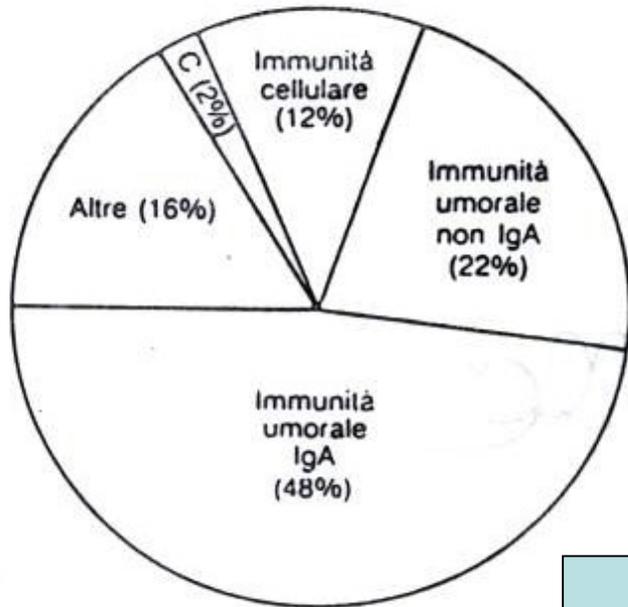
- Nella popolazione caucasica colpisce 1 individuo su 700
- Si verifica sporadicamente ma sono state descritte anche forme ereditarie autosomiche dominanti o recessive

- In una piccola frazione dei pazienti affetti da deficit selettivo di IgA sono state descritte mutazioni del gene che codifica per **TACI**, uno dei recettori per le citochine BAFF e APRIL

B cell activating factor belonging to the TNF family (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) are two members of the TNF ligand superfamily

BAFF and APRIL are expressed by T cells, dendritic cells, monocytes, and macrophages but not by B cells. *In vitro*, BAFF or APRIL binding to BCMA or TACI promotes the differentiation and proliferation of B cells

Deficit selettivo di IgA



Diagnosi:

- livelli sierici di IgA molto bassi inferiori a 50ug/ml

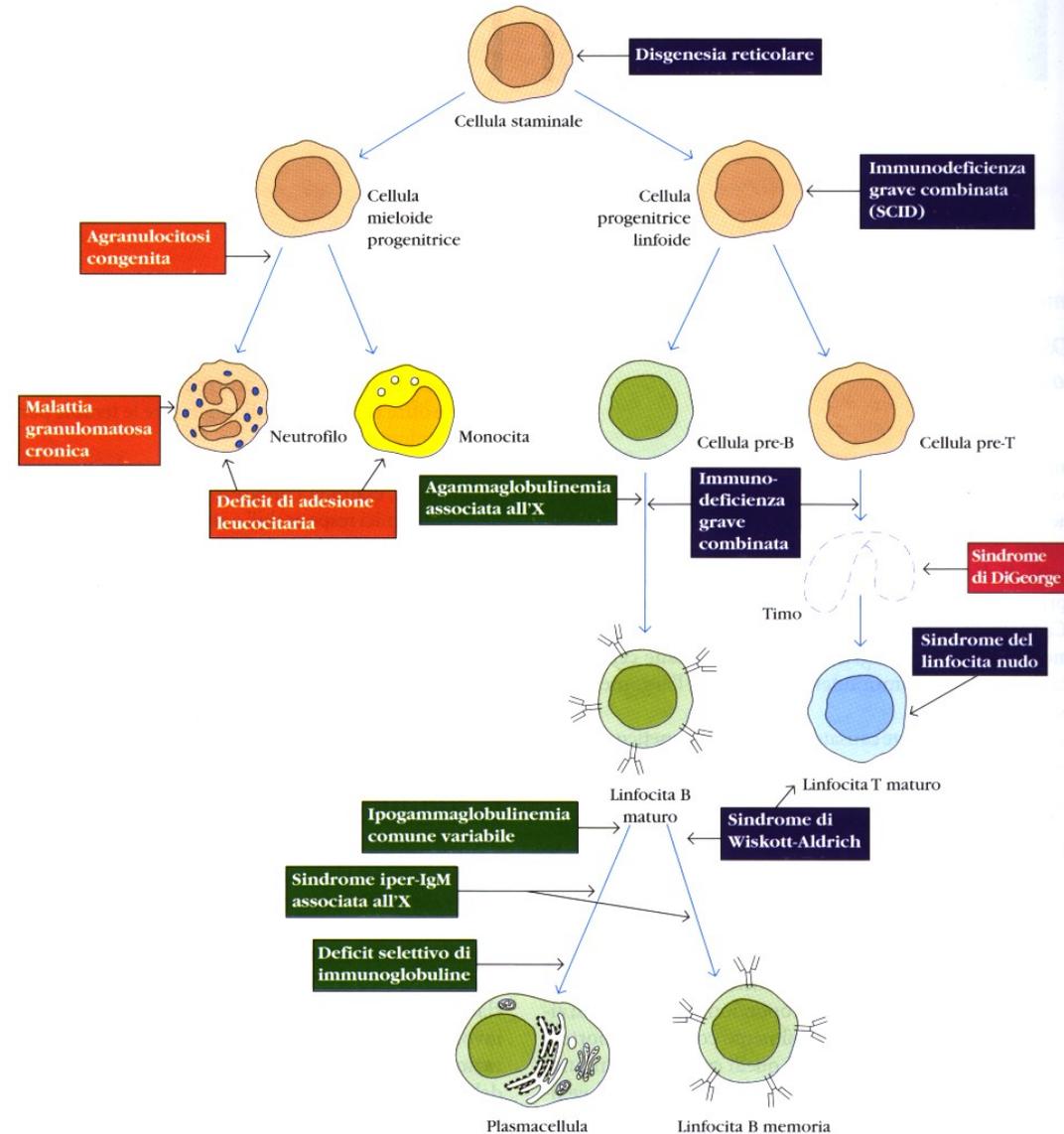
Caratteristiche cliniche:

- individui asintomatici
- occasionali infezioni respiratorie e diarrea
- Rari casi di infezioni gravi ricorrenti con danni permanenti del tratto gastrointestinale e respiratorio

Immunodeficienza comune variabile CVID

- gruppo eterogeneo
- Esordio più tardivo
- ipogammaglobulinemia

I livelli di linfociti B maturi in circolo sono normali ma plasmacellule assenti

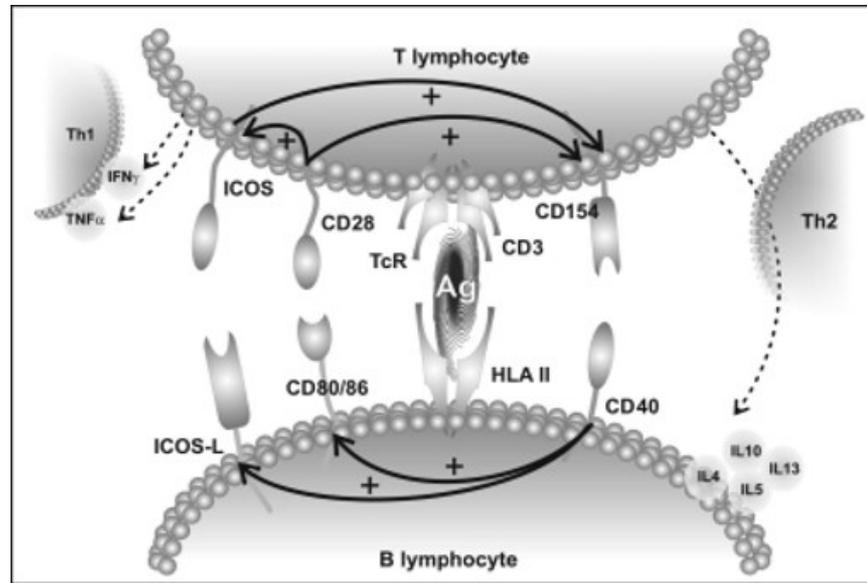


Immunodeficienza comune variabile CVID

- Inefficiente risposta anticorpale alle infezioni e alle vaccinazioni
- Aumentata incidenza di infezioni
- Aumentata incidenza di neoplasie
- Manifestazioni autoimmunitarie (anemia perniciosa, anemia emolitica, artrite reumatoide)

Immunodeficienza comune variabile CVID

- Descritti casi sporadici
- Casi ereditari a trasmissione autosomica dominante o recessiva
- Basi genetiche non ancora caratterizzate. (Descritta delezione del gene che codifica per ICOS o mutazioni del gene che codifica per TACI)



Sindrome da Iper-IgM

Sindrome 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 nel gene *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 nei geni *CD40, NEMO*

Forma autosomica recessiva associata a deficit anticorpale

Deficit nelle mutazioni somatiche e nello scambio di classe

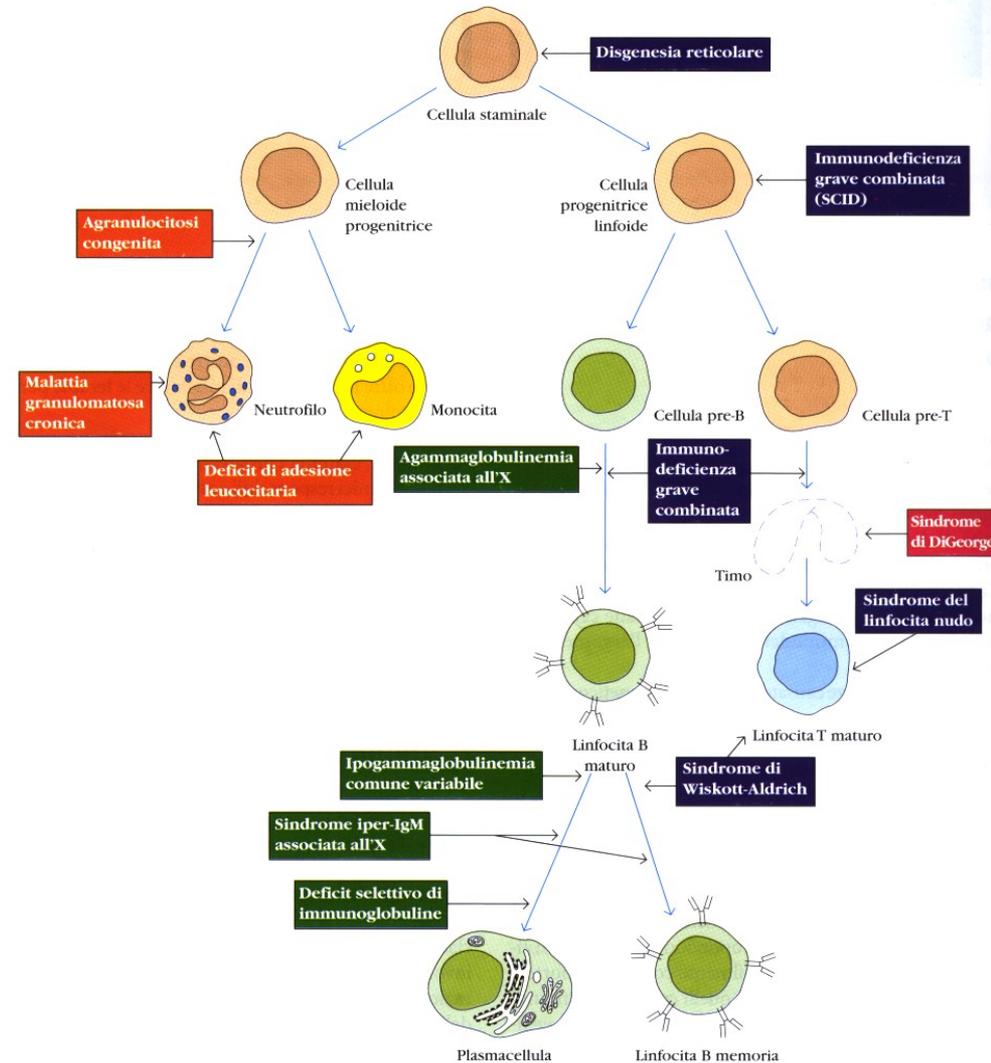
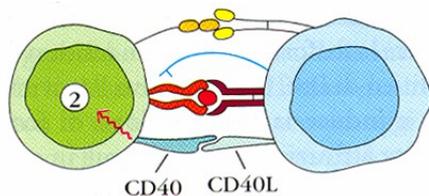
Mutazioni nei geni *AID, UNG*

NEMO: fattore nucleare

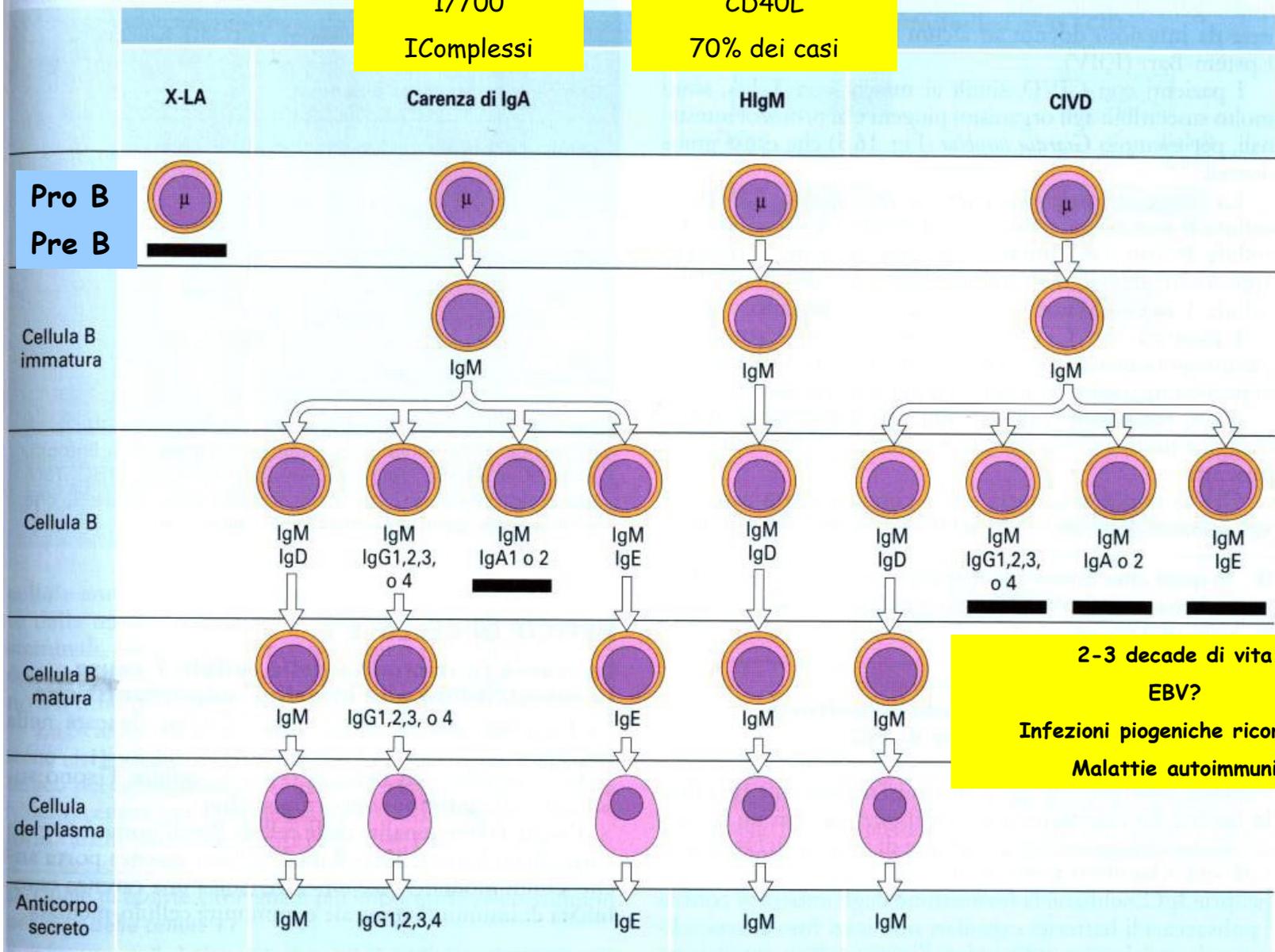
UNG: N-glicosilasi dell'Uracile

Sindrome Iper-IgM legata al cromosoma X

- Rara
- Incapacità di effettuare lo switch isotipico vs IgG e IgA
- Per compensazione aumentano le IgM circolanti
- Mutazioni del gene che codifica per CD40L (70% dei casi)



1/700 IComplessi CD40L 70% dei casi



2-3 decade di vita
EBV?
Infezioni piogeniche ricorrenti
Malattie autoimmuni

Fig. 16.3 I neonati di sesso maschile affetti da X-LA non hanno né cellule B né immunoglobuline sieriche, eccetto piccole quantità di IgG materno. Nel deficit di IgA, le cellule IgA e, in alcuni casi, anche le cellule IgG2 e IgG4, che trasportano le cellule B

sono incapaci di differenziarsi in plasmacellule. I soggetti affetti da HIgM sono carenti di IgA e di IgG. In CIVD, le cellule B della maggior parte degli isotipi sono incapaci di differenziarsi in plasmacellule. Le barre nere denotano i punti dell'inibizione.

SCID

immunodeficienze combinate gravi

- Questa immunopatologia comprende un gruppo eterogeneo di sindromi cliniche, caratterizzate dalla forte diminuzione o assenza di linfociti T funzionali, associata in vario modo a deficit di altre popolazioni linfocitarie e leucocitarie.
- E' la conseguenza di mutazioni che avvengono in geni diversi, ereditate in modo autosomico recessivo o legato al cromosoma X.

SCID

immunodeficienze combinate gravi

- Tutti i tipi di microrganismi determinano infezioni nei pazienti, con prevalenza delle infezioni opportunistiche.
- L'immunodeficienza, in mancanza di un opportuno intervento, porta a morte i pazienti entro il primo anno di vita

SCID

immunodeficienze combinate gravi

- **Infezioni virali, micobatteriche e fungine**
- I bambini sviluppano infezioni entro il primo anno di vita
- Deficit contemporanei di T e B
- Deficit di T: la mancanza di produzione Ab è dovuta alla mancanza di cooperazione T-B anche se il numero dei B è normale

SCID = malattia del paziente nella bolla



12 anni...

In passato questi bambini erano costretti a vivere isolati dal mondo e in ambienti con aria filtrata per sopravvivere

(da qui la definizione di "bambini bolla", oggi superata).



- David Vetter è stato il primo e il più famoso dei “bambini-bolla”: colpito da una malattia genetica rara che annulla le difese immunitarie, ha vissuto fino a dodici anni in un involucro di plastica progettato apposta per proteggerlo da comunissimi virus e batteri, quasi innocui per le persone normali, ma che a lui avrebbero potuto provocare infezioni fatali. Gli unici istanti in cui è venuto a contatto con il mondo sono stati quelli poco prima di morire, dopo un trapianto di midollo tentato per guarirlo, e che invece non funzionò. Era il 1983. (Focus 2015)

Genetic defects associated with immune deficiency or abnormalities

Genetic defects associated with immune deficiency or abnormalities		
condition	defective gene	result
SCID	γc	failure of signal transduction by cytokines
	<i>IL-2Rα</i>	failure of IL-2 signal in activation and development
	<i>IL-7Rα</i>	failure of IL-7 signal in lymphocyte development
	<i>Jak3</i>	lack of signal transduction by cytokines
	<i>CD3γ</i>	no signal transduced from TCR
	<i>CD3ϵ</i>	no signal transduced from TCR
	<i>ZAP70</i>	no signal transduced from TCR
	<i>ADA</i>	T cell toxicity
	<i>RAG1/2</i>	failure in TCR and BCR gene recombination

Mutazioni nei geni che codificano per RAG1 e RAG2 e ARTEMIS sono responsabili della gran parte delle forme di SCID autosomiche recessive

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

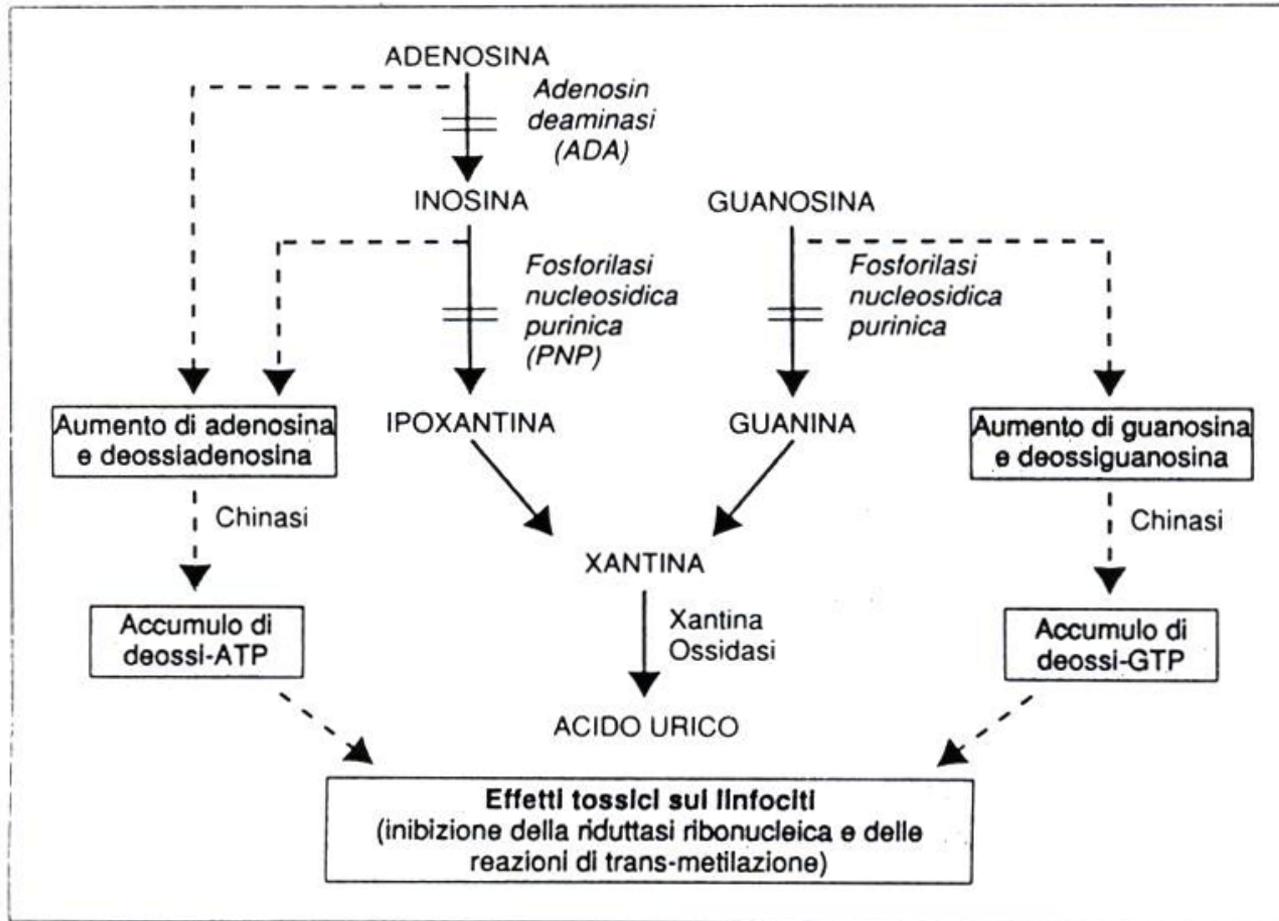


Figura 19-2. Alterazioni congenite del metabolismo purinico. Le vie principali di metabolizzazione delle purine (adenosina e guanosina) sono indicate da una linea continua. Il deficit dell'enzima adenosin deaminasi (ADA) e dell'enzima fosforilasi nucleosidica purinica (PNP) blocca queste vie metaboliche a differenti livelli; questo fenomeno porta ad una deviazione verso vie metaboliche secondarie, indicate da linee tratteggiate, con accumulo di metaboliti tossici (nei riquadri).

5'-nucleotidasi normalmente compensa la mancanza di questi enzimi ma non è presente nelle cellule linfoidi

Immunodeficienze combinate gravi

Table 1 | **Aetiologies of severe combined immunodeficiency**

Type of SCID	Chromosomal location	Reference
<i>T-B⁺NK⁺</i>		
Interleukin-7 receptor α -chain deficiency	5p13	2
CD3 δ -chain deficiency	11q23	3
CD3 ϵ -chain deficiency	11q23	4
<i>T-B⁺NK⁻</i>		
X-linked recessive SCID (γ_c deficiency)	Xq13.1	5
CD45 deficiency	1q31–1q32	6
JAK3 deficiency	19p13.1	7
<i>T-B⁻NK⁺</i>		
Artemis gene-product deficiency	10p13	8
RAG1 and RAG2 deficiency	11p13	9
<i>T-B⁻NK⁻</i>		
Adenosine-deaminase deficiency	20q13.11	10

γ_c , common cytokine-receptor γ -chain; JAK3, Janus kinase 3; NK, natural killer; RAG, recombination-activating gene; SCID, severe combined immunodeficiency.

E. Altri deficit

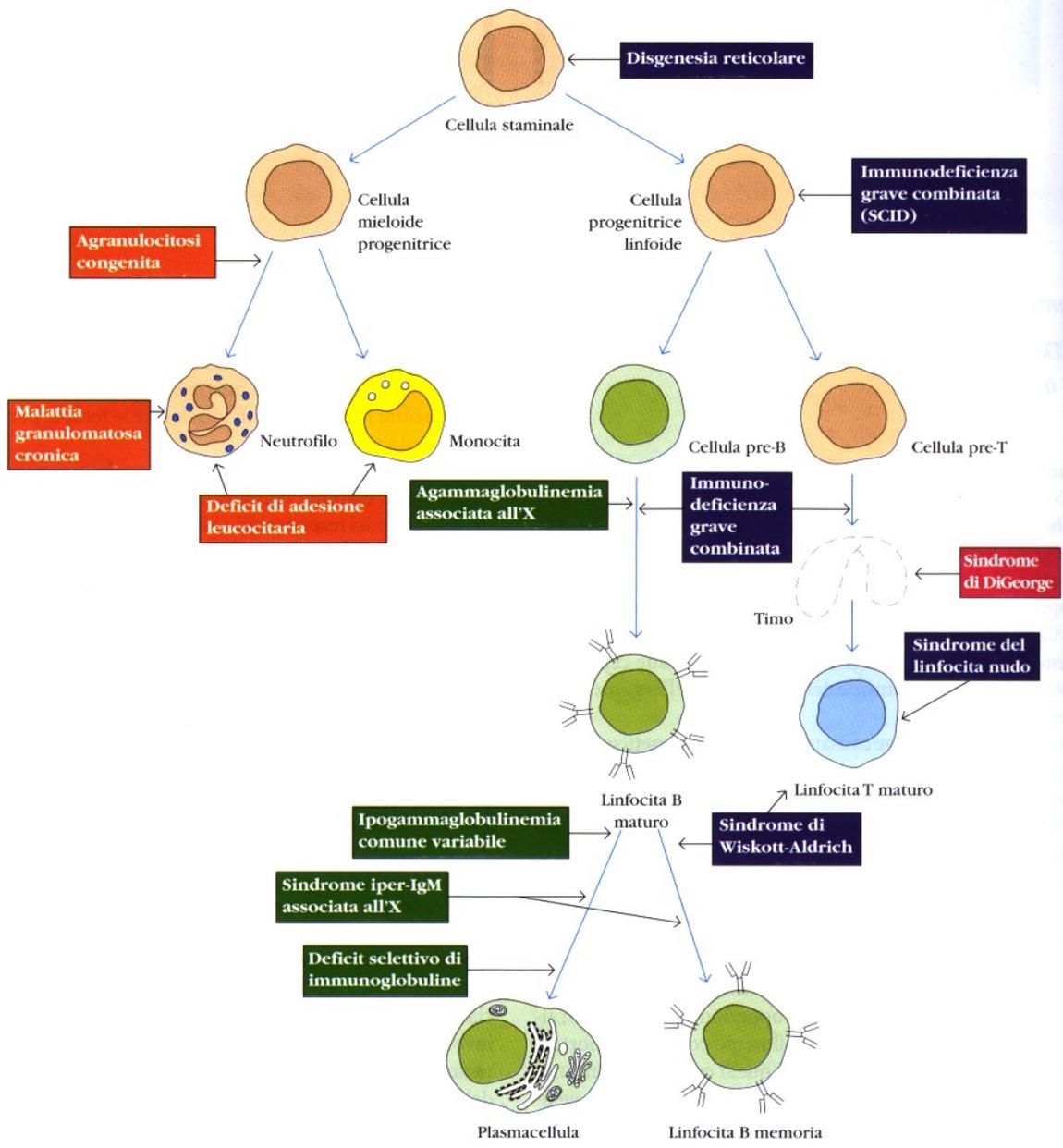
Disgenesia reticolare

Linfociti T e B e cellule mieloidi diminuiti

Mutazioni non caratterizzate

La disgenesia reticolare è la forma più grave di SCID; ed è caratterizzata da sordità eurosensoriale bilaterale e dall'assenza delle risposte immunitarie innate e adattive; in assenza di terapia, la malattia esita in una setticemia letale pochi giorni dopo la nascita.

L'unico trattamento curativo è il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche.



Nome della sindrome da immunodeficienza	Difetto specifico	Difetto immunitario	Suscettibilità
Immunodeficienza grave combinata (<i>scid</i>)	Deficienza di ADA	Nessuna cellula T o B	Generale
	Deficienza di PNP	Nessuna cellula T o B	Generale
	Nella <i>scid</i> legata all'X, deficienza della catena γ_c	Nessuna cellula T	Generale
	Nella <i>scid</i> autosomica, difetti nel riparo del DNA	Nessuna cellula T o B	Generale
Sindrome di DiGeorge	Aplasia timica	Numero variabile di cellule T e B	Generale
Deficienza di molecole MHC di classe I	Mutazioni in TAP	Nessuna cellula T CD8	Infiammazione cronica dei polmoni e della cute
Deficienza di molecole MHC di classe II	Mancanza di espressione di MHC di classe II	Nessuna cellula T CD4	Generale

Deficit di sviluppo timico: Malattia di DiGeorge

- Difetto congenito degli organi che derivano dalla terza e quarta tasca faringea
- Malformazioni congenite (cuore o arco aortico)
- Tetania neonatale conseguente all'ipoplasia o aplasia delle ghiandole paratiroidi



Delezione nel cromosoma 22q11.2. Perdita fattore di trascrizione T-box-1

T assenti

Se la compromissione del timo è grave, il bambino è vulnerabile a un certo numero di infezioni gravi. Il trattamento richiede un trapianto di tessuto timico.

SINDROME DI DI GEORGE

Patologia, denominata anche **ipoplasia timica**, caratterizzata dall'assenza del timo e delle paratiroidi; si manifesta subito dopo la nascita ed è causato da un anomalo sviluppo della terza e quarta tasca faringea. E' associata ad altre malformazioni. La sua comparsa si associa:

- ad abuso di alcool da parte della madre,
- a traslocazioni che coinvolgono il cromosoma 22,
- ereditarietà di tipo autosomico dominante.

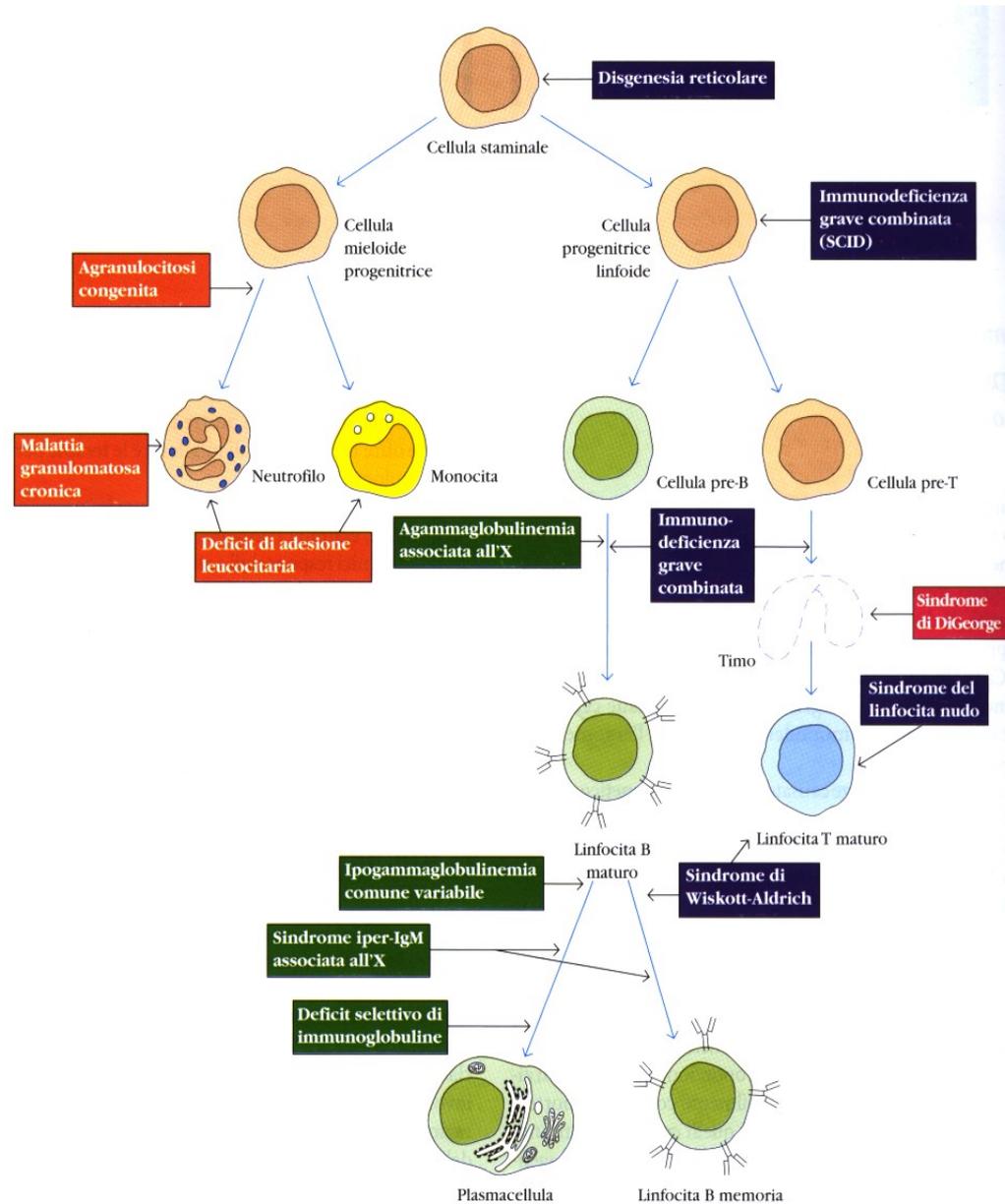
Come conseguenza dell'ipoplasia timica, i **linfociti T non maturano**, e **non sono presenti in periferia** o lo sono in numero molto ridotto, e, in questo ultimo caso **non proliferano in risposta agli attivatori policlonali**; oltre ad una disfunzione delle reazioni immuni di tipo cellulo-mediato può anche essere presente una alterazione della sintesi di immunoglobuline.

Con l'età la funzione T tende a migliorare, probabilmente grazie sia alla presenza di residui timici che al processo di maturazione dei linfociti T in tessuti extra-timici.

Recentemente, è stato identificato un difetto genetico in un membro della famiglia dei fattori di trascrizione T-box, TBX1, come causa dei difetti presenti in questa sindrome.

Nome della sindrome da immunodeficienza	Difetto specifico	Difetto immunitario	Suscettibilità
Immunodeficienza grave combinata (<i>scid</i>)	Deficienza di ADA	Nessuna cellula T o B	Generale
	Deficienza di PNP	Nessuna cellula T o B	Generale
	Nella <i>scid</i> legata all'X, deficienza della catena γ_c	Nessuna cellula T	Generale
	Nella <i>scid</i> autosomica, difetti nel riparo del DNA	Nessuna cellula T o B	Generale
Sindrome di DiGeorge	Aplasia timica	Numero variabile di cellule T e B	Generale
Deficienza di molecole MHC di classe I	Mutazioni in TAP	Nessuna cellula T CD8	Infiammazione cronica dei polmoni e della cute
Deficienza di molecole MHC di classe II	Mancanza di espressione di MHC di classe II	Nessuna cellula T CD4	Generale

Sindrome del linfocita nudo



Sindrome del linfocita nudo

- Deficit di espressione di MHC II
- Gruppo eterogeneo di malattie rare autosomiche recessive
- Mutazioni a carico di geni che codificano per fattori di trascrizione che regolano la sintesi degli MHC II (RFX5 e CIITA)
- Impossibilità di attivare i CD4+
- Processo di selezione positiva deficitario a livello timico con conseguente riduzione numerica dei CD4+ maturi
- Esordio entro il primo anno di vita ad esito fatale.
- Trapianto di midollo osseo

Deficit di espressione di MHC I

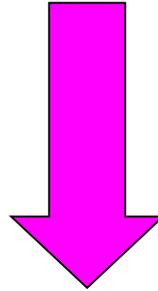


- Forme autosomiche recessive caratterizzate dalla riduzione del numero e/o insufficiente funzionalità dei CD8+
- In alcuni casi dovuto a difetti di TAP o della Tapasina
- Esprimono livelli bassissimi di MHC-I
- Soggetti ad infezioni batteriche ricorrenti ma non infezioni virali (?) Dimostrati processi TAP indipendenti

Sindrome di Wiskott-Aldrich

Malattia ereditaria legata al cromosoma X

mutazioni del gene WAS che codifica per WASP,
proteina espressa unicamente dalle cellule di
derivazione midollare



Deficit molecolare del riarrangiamento dell'actina e
del citoscheletro dipendenti dal TCR

Colpisce anche le piastrine

Sindrome di Wiskott-Aldrich

- Si manifesta sin dall'infanzia con eczema, infezioni ricorrenti e recidivanti (otiti e infezioni di naso, gola, bronchi e polmoni) e disturbi della coagulazione (porpora, petecchie, ecchimosi, perdita di sangue dal naso, diarrea sanguinante).
- La sindrome è associata inoltre a un aumento del rischio di malattie autoimmuni, linfomi e leucemie.
- Gli individui colpiti mostrano una marcata carenza di piastrine (piastrinopenia, spesso inferiore al valore di 50.000), che sono in genere più piccole del normale.

Le immunodeficienze legate al cromosoma X

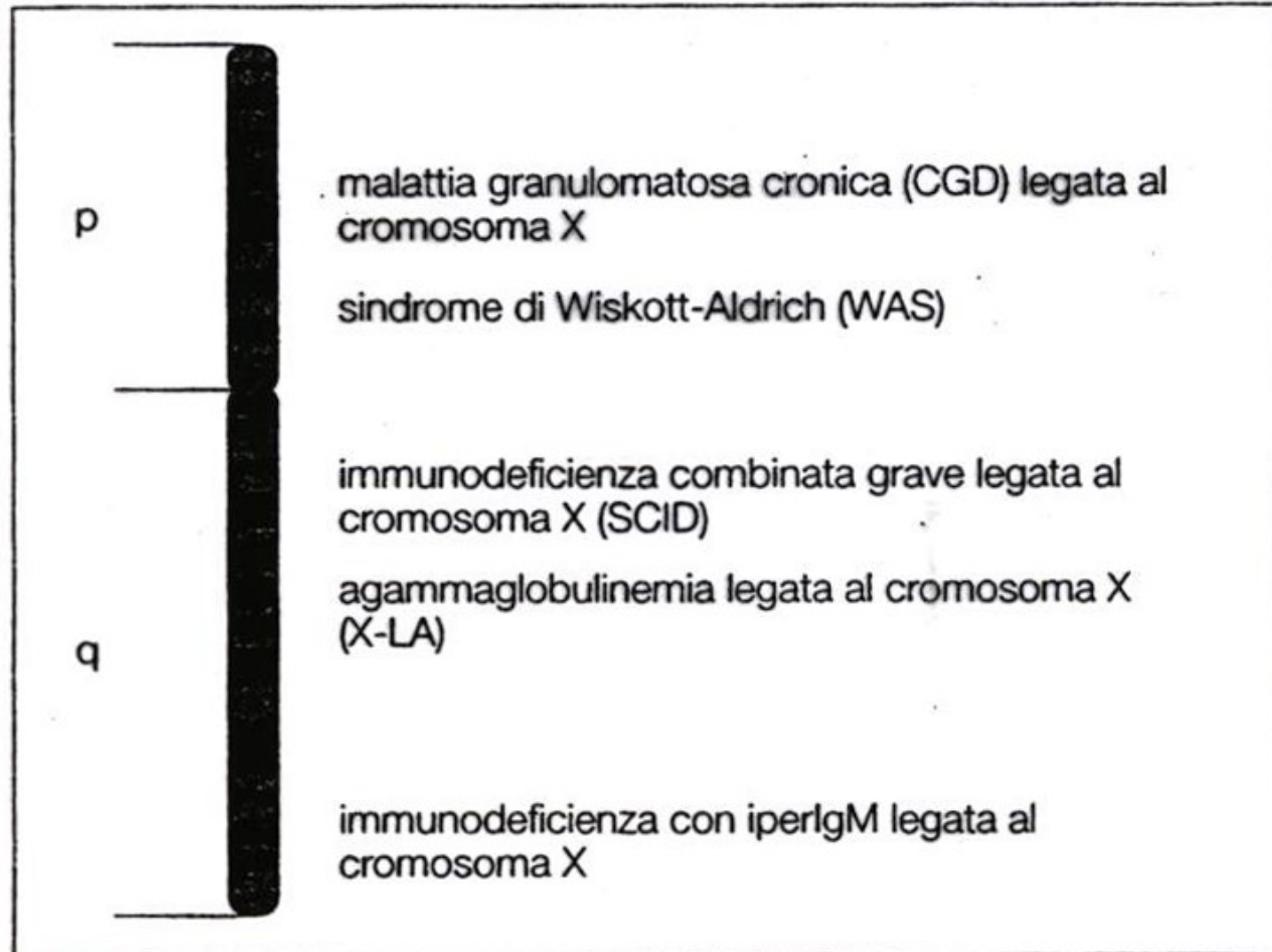


Fig. 21.2 I geni responsabili di molte malattie da immunodeficienza sono localizzati a livello del cromosoma X e sono ormai stati identificati i deficit genetici che sono alla base di tutte queste patologie. (Adattato da Schwaber J., Rosen F. S. X chromosome linked immunodeficiency. *Immunodef. Rev.* 1990; 2:233-51.)

Fig. 11.8 Valutazione della competenza immunitaria.

Valutazione delle componenti cellulari del sistema immunitario umano			
	cellule B	cellule T	fagociti
Valori normali ($\times 10^9$ per litro di sangue)	0,3 circa	Totali 1,0–2,5 CD4 0,5–1,6 CD8 0,3–0,9	monociti 0,15–0,6 leucociti polimorfonucleati neutrofil 3,00–5,5 eosinofili 0,05–0,25 basofili 0,02
Misurazione delle funzioni <i>in vivo</i>	Livelli di Ig sieriche. Livelli di anticorpi specifici	Test cutanei	—
Misurazione delle funzioni <i>in vitro</i>	Indotta produzione anticorpale, in risposta a mitogeno da <i>pokeweed</i>	Proliferazione delle cellule T, in risposta a fitoemoagglutinina o ad anatossina tetanica	Fagocitosi. Assorbimento di nitro-blu di tetrazolio. Uccisione intracellulare di batteri

Valutazione delle componenti umorali del sistema immunitario umano					
	Immunoglobuline				Complemento
Componenti	IgG	IgM	IgA	IgE	
Valori normali negli adulti	600–1400 mg dl^{-1}	40–345 mg dl^{-1}	60–380 mg dl^{-1}	0–200 IU ml^{-1}	CH_{50} di 125–300 IU ml^{-1}

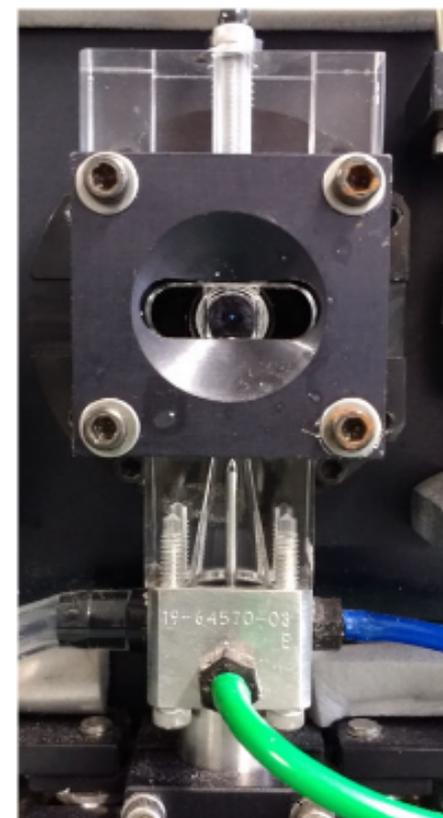
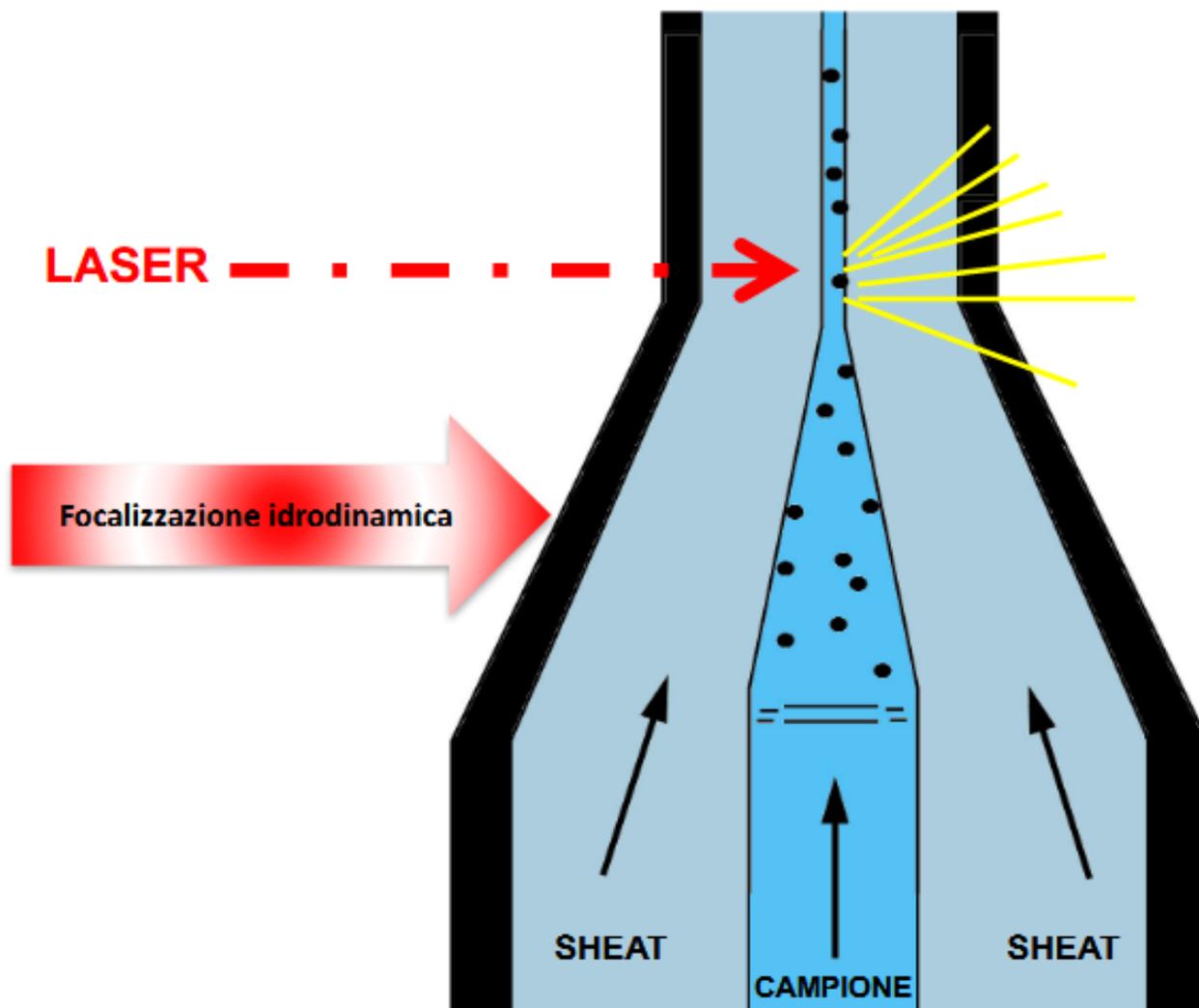
CITOFLUORIMETRIA

- Metodo di conteggio, selezione ed isolamento di particelle (cellule)



Camera di conta e Focusing Idrodinamico

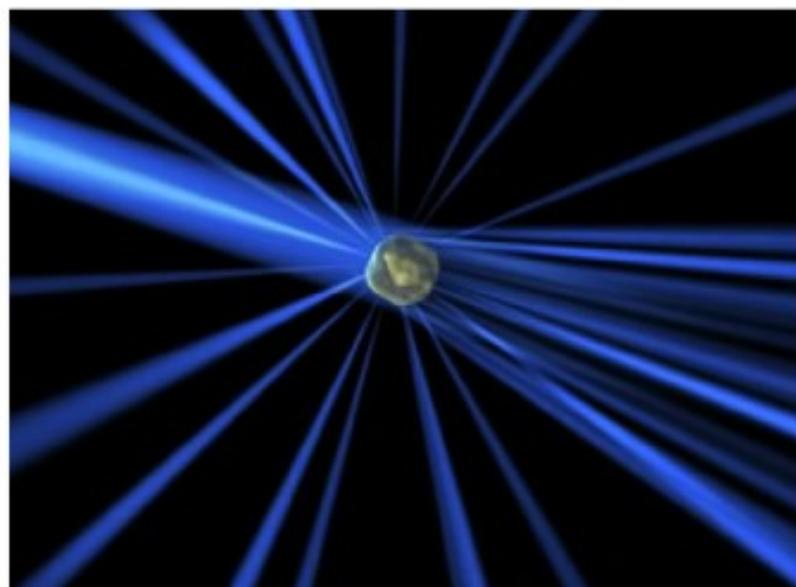
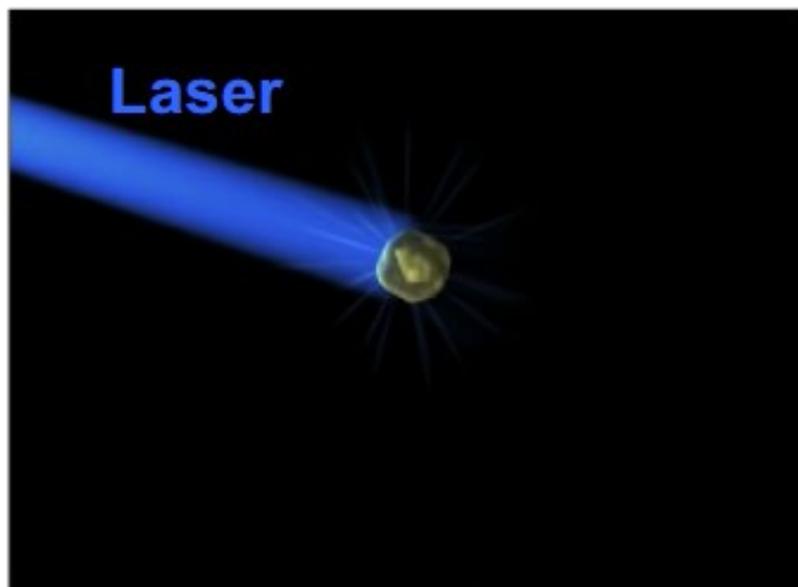
Tramite la focalizzazione idrodinamica è possibile mettere le cellule in fila per poi essere intercettate dal laser



Diffusione della Luce

Light Scattering

- Quando la luce di un laser incide su una cellula, la cellula diffonderà la luce in tutte le direzioni.
- La luce diffusa sarà rilevata dal corrispondente detector.

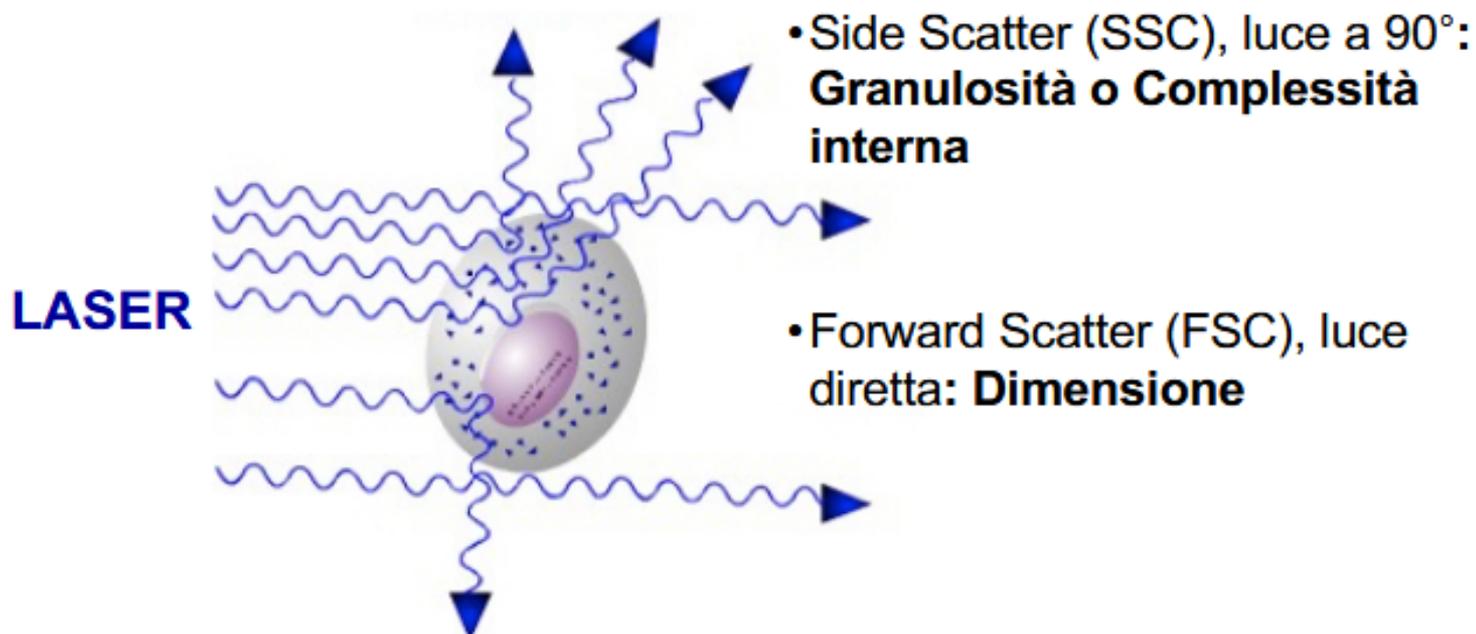


Diffusione della Luce

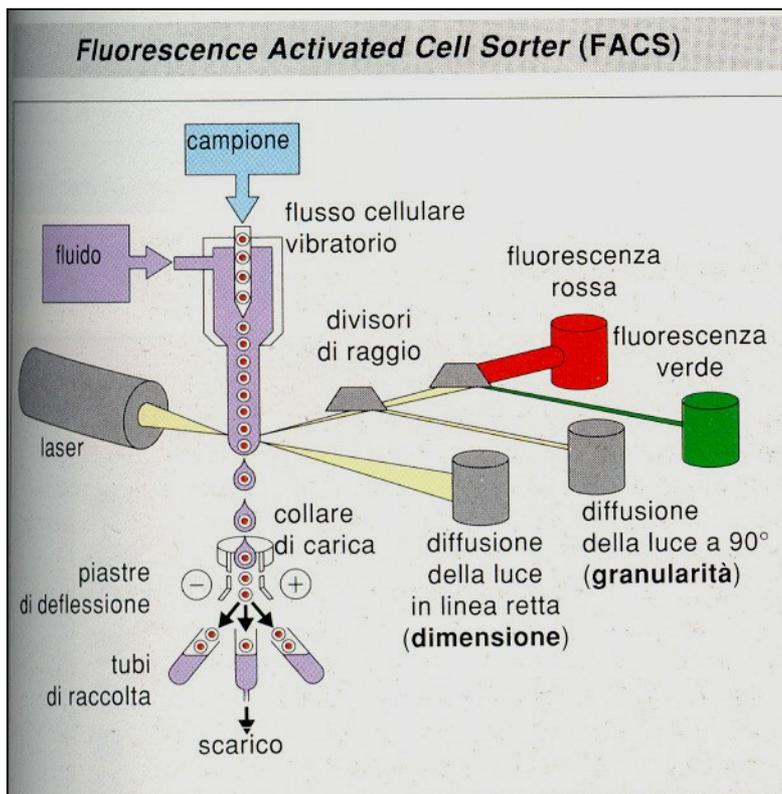
Light Scattering

La luce diffusa rilevata sarà quella:

- diretta (**Forward Scatter**)
- ortogonale (**Side Scatter**)



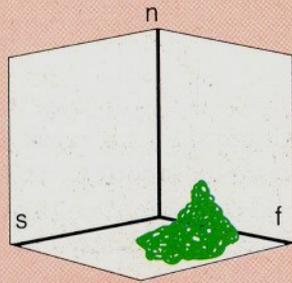
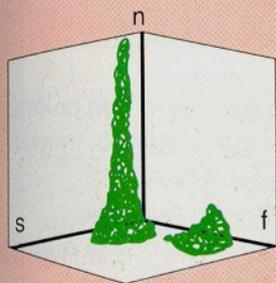
CITOFUORIMETRIA



Le cellule vengono marcate con Ab coniugati con un fluorocromo e diluite in un volume maggiore di soluzione salina che passa attraverso un capillare di modo che le cellule passino una alla volta.

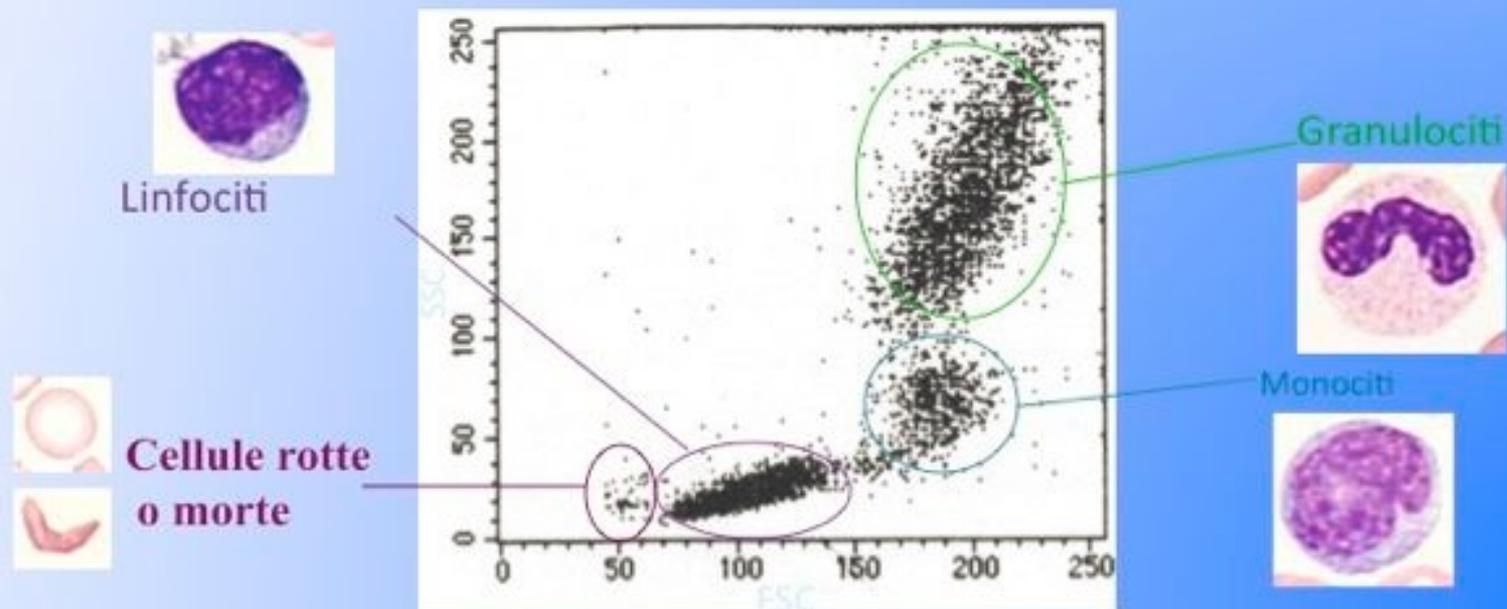
- La vibrazione determina la rottura in gocce della colonna liquida contenente le cellule
- Ogni goccia deve contenere 1 cellula

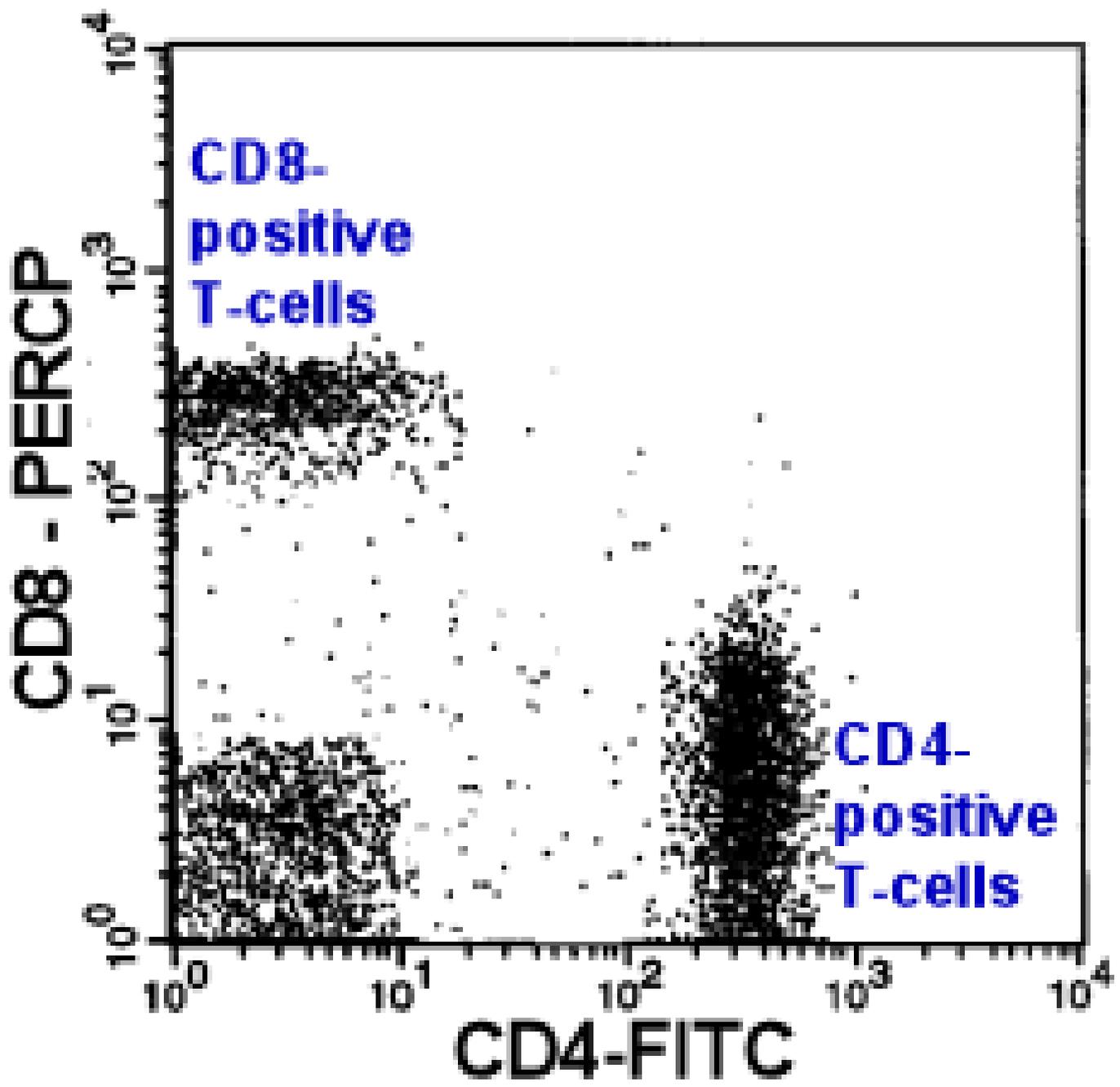
Ogni cellula che passa attraverso il raggio laser riflette il raggio, i fluorocromi si eccitano ed emettono fluorescenza. Un tubo fotomoltiplicatore rileva la luce riflessa (informazioni su grandezza e granulosità) e la fluorescenza.



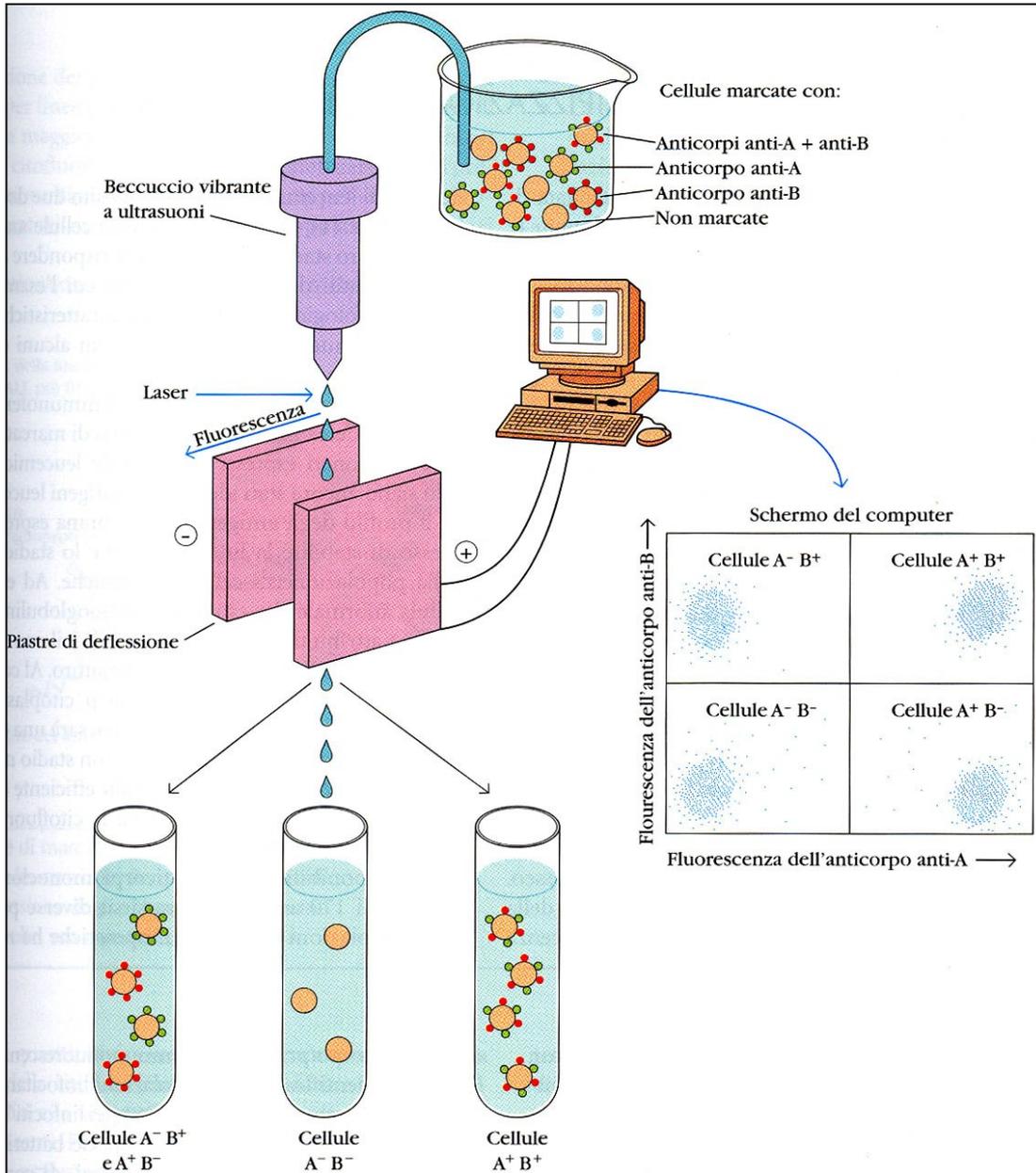
Perchè si guarda FSC v. SSC

- Dato che FSC ~ “dimensioni” e SSC ~ “struttura interna”, la misurazione combinata dei 2 parametri permette di distinguere diversi tipi cellulari in una popolazione eterogenea di cellule.





FACS



Per separare le cellule (**FACS= Fluorescent-Activated Cell Sorter**) il segnale torna al computer che genera una carica elettrica sulla goccia contenente la cellula singola, poi un campo magnetico determina la direzione per la raccolta.

Terapia

- Immunizzazione passiva con gamma-globuline
- Trapianto di midollo osseo
- Terapia genica (pericolo leucemie)

Nel 2002 i ricercatori dell'Istituto Telethon di Milano hanno dimostrato per la prima volta l'efficacia della terapia genica: ad oggi sono 16 bambini trattati con successo con questo metodo. Il protocollo terapeutico prevede il prelievo delle cellule staminali dal midollo osseo dei pazienti, la loro correzione in laboratorio tramite l'introduzione del vettore contenente il gene terapeutico e infine la reinfusione nell'organismo del paziente.

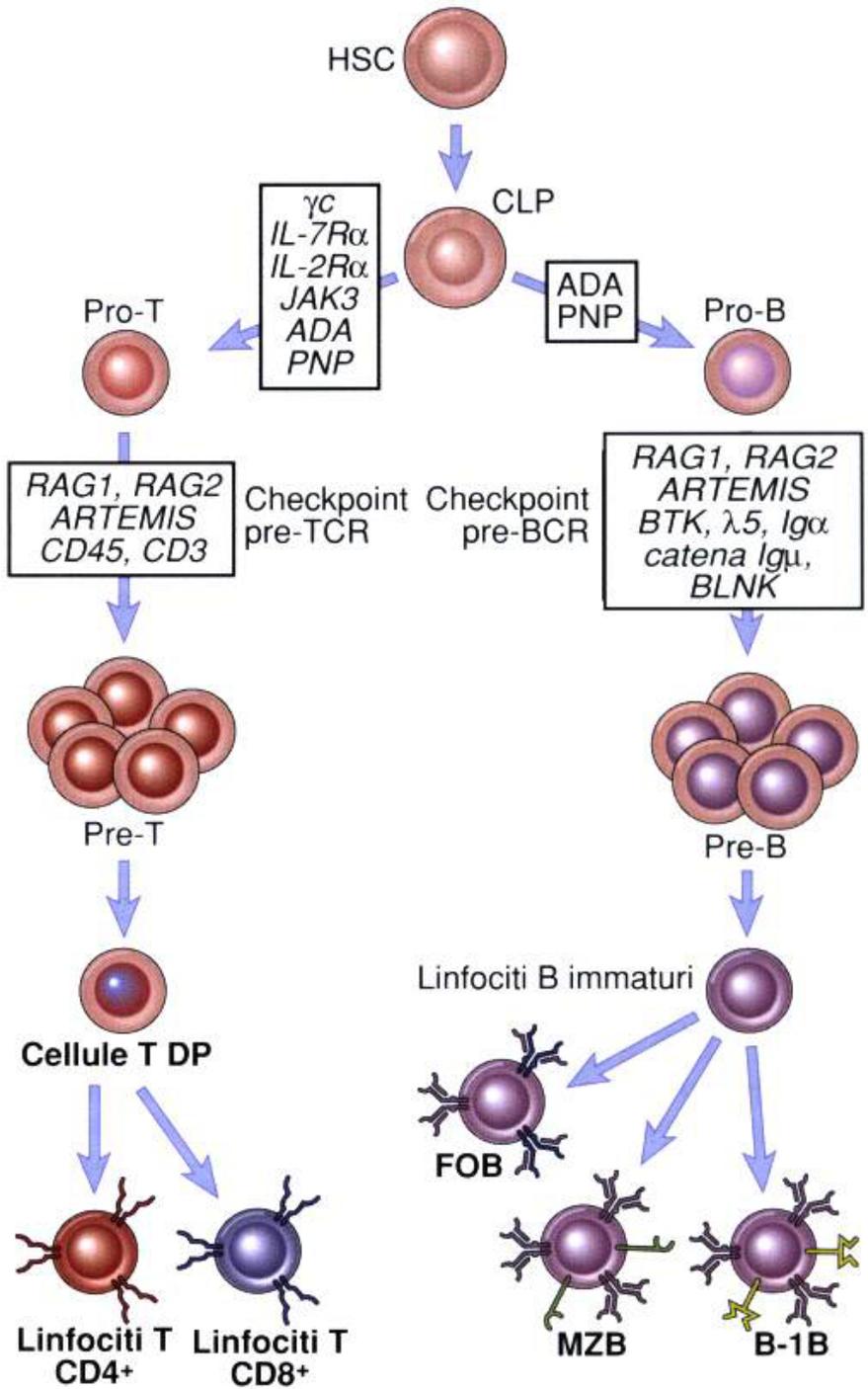
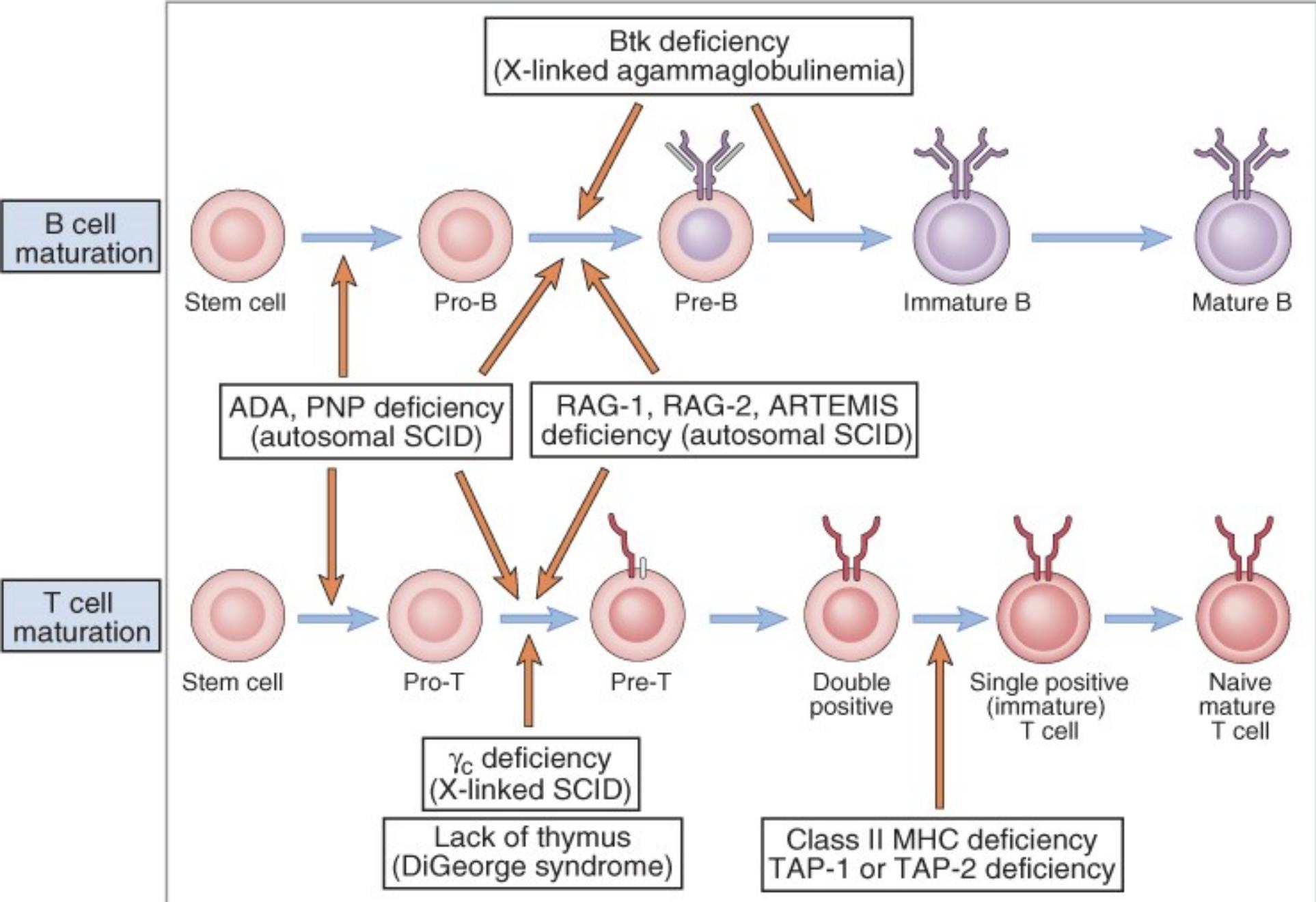


FIGURA 20-1 Immunodeficienze provocate da alterazione nella maturazione dei linfociti B e T. La figura illustra le principali immunodeficienze primitive causate da deficit genetici nella maturazione dei linfociti. Tali deficit (in corsivo) possono compromettere la maturazione dei soli linfociti B, dei soli T oppure di entrambi. La sopravvivenza dei progenitori di tutte le popolazioni di linfociti richiede un corretto funzionamento degli enzimi chiave del metabolismo delle purine (ADA e PNP). La trasduzione del segnale generato da IL-7R (che coinvolge γC , IL-7R α e JAK3) è necessaria alla generazione dei linfociti pro-T. Le proteine coinvolte nel processo di ricombinazione V(D)J (RAG-1, RAG-2 e ARTEMIS) sono richieste per la generazione dei linfociti pre-B e pre-T. La trasduzione del segnale generato dal pre-TCR (mediato da CD45 e CD3) è specificamente richiesta per la formazione dei linfociti pre-T, mentre la trasduzione del segnale generato da pre-BCR (mediato dalle catene Ig μ , $\lambda 5$, Ig α e BLNK) è richiesta per la formazione dei linfociti pre-B. DP, doppio positivo; FoB, cellule B follicolari; HSC, cellule staminali ematopoietiche; MZB, cellule B della zona marginale.



- 1) Difetti quantitativi dei T linfociti
 - ridotto numero assoluto dei linfociti CD4⁺ nel sangue periferico (fino a deplezione totale in AIDS)
 - numero variabile di linfociti CD8⁺
 - riduzione del rapporto CD4⁺/CD8⁺
- 2) Difetti funzionali dei T linfociti
 - ridotta risposta al test di ipersensibilità ritardata
 - elevata proliferazione spontanea
 - ridotta risposta proliferativa a mitogeni ed antigeni ed in reazione linfocitaria mista
 - normale risposta ai mitogeni, ma deficitaria risposta ad antigeni specifici, dei CD4⁺ e dei CD8⁺ purificati
 - ridotta risposta citotossica specifica al CMV
 - ridotta funzione *helper* nei confronti dell'induzione della produzione di Ig da parte dei B linfociti
 - ridotta produzione di linfocine (in particolare di IL-2)
 - depressa espansione clonale delle sottopopolazioni CD4⁺ e CD8⁺
- 3) Difetti funzionali delle *natural killer cells*
 - ridotta citotossicità verso K562
- 4) Difetti funzionali dei B linfociti
 - attivazione policlonale
 - elevato numero di cellule formanti placca nel sangue periferico
 - elevata produzione spontanea di Ig *in vitro*
 - refrattarietà a segnali di attivazione, proliferazione e differenziazione sia T dipendenti (PWM) sia T indipendenti (*S. aureus* Cowan I)
 - grave riduzione della risposta *in vitro* a nuovi antigeni
 - incapacità di risposta sierologica a immunizzazioni o nuove infezioni
 - elevati livelli sierici di immunoglobuline
 - elevati livelli di complessi immuni circolanti
- 5) Difetti funzionali dei monociti/macrofagi
 - ridotta chemiotassi
 - ridotto *killing in vitro* di *G. lamblia* e *T. gondii*
 - mancata risposta agli induttori della produzione di IL-1
 - aumento spontaneo della produzione di IL-1
 - aumento spontaneo della produzione di prostaglandine E2
- 6) Anomalie sierologiche
 - presenza di "fattori soppressivi" nel siero
 - anticorpi anti-linfociti (linfocitossici?)
 - aumento di α -INF acidolabile
 - aumento di β 2 microglobulina
 - riduzione dei livelli di timulina con apparente aumento dell'alfa-1 timosina

Tab. 12.3 Principali cause di immunodeficienza secondaria

1. Infezioni (protozoarie, batteriche, virali)
2. Malnutrizione
3. Neoplasie
4. Nefropatie (uremia ed insufficienza renale, sindrome nefrosica)
5. Malattie metaboliche (diabete mellito, sindrome di Cushing)
6. Gastroenteropatie con perdita proteica
7. Epatopatie croniche
8. Ustioni
9. Senescenza
10. Agenti terapeutici (corticosteroidi, tiopurine, citostatici, radiazioni ionizzanti, idantoinici, anestetici)

Tabella 12.2 Cause acquisite di deficit di zinco

Diminuito o inadeguato apporto alimentare

- Malnutrizione calorico-proteica
- Diete ipoproteiche
- Diete sintetiche
- Diete vegetariane

Nutrizione parenterale

Alterato assorbimento

- Sindromi da malassorbimento

Aumento delle perdite corporee

- Eccessiva sudorazione (climi tropicali)
 - Ustioni
 - Epatopatie
 - Diabete mellito
 - Terapia con diuretici o chelanti
 - Anemia falciforme
 - Parassitosi
 - Dialisi
-

SCID

Tabella 20-3. Immunodeficienze combinate gravi

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

- Alterazione della trasduzione del segnale per IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15
- Deficit a carico linfociti T e NK

SCID

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

- Linfociti T e B assenti

Mutazioni nei geni che codificano per RAG1 e RAG2 e ARTEMIS sono responsabili della gran parte delle forme di SCID autosomiche recessive

Genetic defects associated with immune deficiency or abnormalities

condition	defective gene	result
SCID	γc	failure of signal transduction by cytokines
	<i>IL-2Rα</i>	failure of IL-2 signal in activation and development
	<i>IL-7Rα</i>	failure of IL-7 signal in lymphocyte development
	<i>Jak3</i>	lack of signal transduction by cytokines
	<i>CD3γ</i>	no signal transduced from TCR
	<i>CD3ϵ</i>	no signal transduced from TCR
	<i>ZAP70</i>	no signal transduced from TCR
	<i>ADA</i>	T cell toxicity
	<i>RAG1/2</i>	failure in TCR and BCR gene recombination
T cell deficiency	<i>PNP</i>	T cell development failure
class II deficiency	<i>CIIT</i>	failure to express MHC class II molecules
class I deficiency	<i>TAP1/2</i>	failure to load MHC class I molecules
X-linked hyper-IgM	<i>CD40L</i>	no maturation of antibody response
X-linked-agamma-globulinemia	<i>Btk</i>	failure of B cell development
X-linked lymphoproliferative syndrome	<i>SH2DIA/SAP</i>	impaired negative signals to B cells
Autoimmune lymphoproliferative syndrome	<i>Fas(CD95) or FasL</i>	extended lymphocyte life span due to reduced apoptosis
mycobacterial infection	<i>IFNγR1/2, IL-12R</i>	impaired TH1 responses
<p><i>ADA</i>, adenosine deaminase gene; BCR, B cell receptor; <i>Btk</i>, Bruton's tyrosine kinase gene; TCR, T cell receptor; <i>PNP</i>, purine nucleoside phosphorylase gene; <i>RAG</i>, recombination activating gene</p>		

© Elsevier. Male et al.: Immunology 7e - www.studentconsult.com

Downloaded from: StudentConsult (on 12 May 2008 04:48 PM)