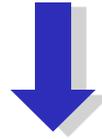


Immunodeficienze Primitive

Chiara Messina

COSA SONO LE IDP?

Gruppo di malattie con mutazioni in geni che codificano certi componenti del sistema immune (spesso ereditarie AR>X link.)



Difetto **quantitativo e/o qualitativo** del sistema immunitario



Alterazione delle sue funzioni → CLINICA:

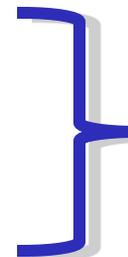
- INFEZIONI

- Autoimmunità

- Allergie

- Neoplasie

- (spt. Di tess. Linfatico)



Non stupirsi se IDP
con trattamento
immunosoppressore



Giugno 2011

Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency

Waleed Al-Herz^{1,2}, Aziz Bousfiha³, Jean-Laurent Casanova^{4,5}, Helen Chapel⁶, Mary Ellen Conley^{7,8}, Charlotte Cunningham-Rundles⁹, Amos Etzioni¹⁰, Alain Fischer¹¹, Jose Luis Franco¹², Raif S. Geha¹³, Lennart Hammarström¹⁴, Shigeaki Nonoyama¹⁵, Luigi Daniele Notarangelo^{12,16}, Hans Dieter Ochs¹⁷, Jennifer M. Puck¹⁸, Chaim M. Roifman¹⁹, Reinhard Seger²⁰ and Mimi L. K. Tang^{21,22,23}

Novembre 2012: 19 nuovi fenotipi di IDP

Primary immunodeficiencies: A rapidly evolving story

Nima Parvaneh, MD,^{a,b} Jean-Laurent Casanova, MD, PhD,^{c,d} Luigi Daniele Notarangelo, MD, PhD,^{e,f} and Mary Ellen Conley, MD^{g,h} *Tehran, Iran, New York, NY, Paris, France, Boston, Mass, and Memphis, Tenn*

Eterogeneità clinica, immunologica, genetica!



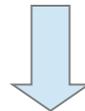
Quando l'immunodeficienza è un'emergenza?

Immunodeficienza combinata grave (SCID)

(1:100,000 BAMBINI, AR o X-linked)



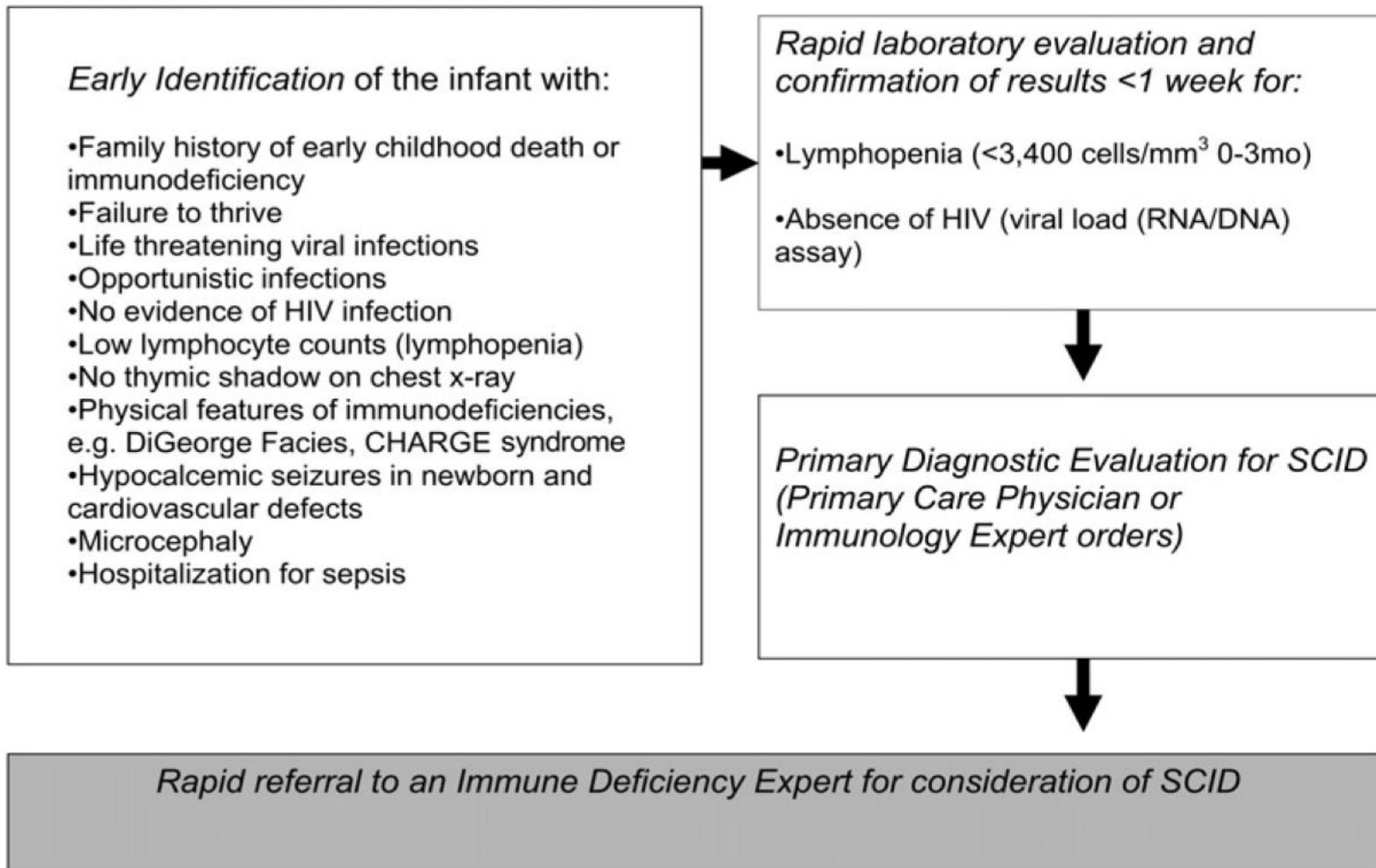
Porta a morte per complicanze infettivologiche entro
il primo anno di vita



trapianto di cellule staminali ematopoietiche



Linee guida per la diagnosi di SCID





Linee guida per la diagnosi di SCID

*Rapid Assessment of Primary Diagnostic Evaluation of SCID to determine if **Minimum Criteria for diagnosis of SCID have been met:***

- Negative HIV testing
- Diagnosis of SCID: at least two of the three criteria below:
 - Marked lymphocytopenia and/or T cell (CD3) lymphopenia (based on age-appropriate reference ranges)
 - Severe defect in T cell proliferation to mitogens (<10% of the lower limit of the reference/normal response)
 - Marked decrease in thymic function: decreased/absent CD4+/CD45RA+ naïve T cells or TRECS
- Alternatively diagnose SCID based on one of the criteria below:
 - Genetic analysis demonstrating a mutation previously associated with SCID
 - Genetic analysis demonstrating the same mutation as other family member(s) with known SCID

*Rapid referral to **Center with Experience in SCID** if minimum criteria or definitive SCID genetic defect are identified.*

Equivocal diagnosis: Continue to Secondary Evaluation for diagnosis of SCID.

Establishment of definitive genetic defect underlying SCID by Secondary Evaluation

DIAGNOSI IDP



ESAME OBIETTIVO



NORMALE quasi sempre

CUTE ED ANNESSI	Anomalie del capello o dentarie. Eczema. Eritrodermia neonatale. Albinismo. Unghie distrofiche. Verruche estese o mollusco. Alopecia congenita. Vitiligine. Petecchie (acute, croniche). Ascessi freddi. Telangiectasia. Anidrosi
CAVITA` ORALE	Gengivostomatiti (severe). Periodontiti. Afte (ricorrenti). Ulcere orali giganti. Mughetto. Accavallamenti dentali. Incisivi conici. Ipoplasia smalto. Persistenza denti decidui.
OCCHI	Lesioni retiniche. Telangiectasia
TESSUTO LINFOIDE	Linfoadenopatia eccessiva. Epatosplenomegalia
SEGNI NEUROLOGICI	Atassia. Microcefalia. Macrocefalia
ALTRI	Angioedema (senza orticaria). Clubbing digitale. Dismorfismi. Ritardo staturo/ponderale



DIAGNOSI IDP - Esame obiettivo



SINDROME DI WISKOTT – ALDRICH

Eczema e petecchie



Sd Chediak-Higashi



SINDROME DI OMENN

DD.: SCID con engraftment Linf T materni
Eritrodermia (infiltrato palpabile) neonatale
(compreso palmo-plantare)



DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Inf. ORL e Respiratorie (Bronchiectasie):

Normali inf. dell'infanzia. Allergia-Asma-Iperreattività bronchiale. RGE. Ipertrofia adeno/tonsillare. Fibrosi Cistica. Discinesia ciliare. Anomalie ORL o Polmonari.

HIV

Infezioni piogeniche (granulomi):

Neutropenia da farmaci, allo/autoimmune. Leucemie. Anemia aplastica. Neutropenia transitoria post-virale. Deficit B12. Eczema.

Inf. Ricorrenti con stesso ag. patogeno:

Aumentata esposizione. Errato trattamento della prima inf. Difetti anatomici (fistole). Colonizzazione. Ascesso/Endocardite occulti. Asplenia.

Pazienti sindromici:

In base a sospetto sindromico +/- probabilità di deficit immunitario associato.

Scarsa Crescita (diarrea e eczema grave):

Patologie gastro/nefro/cardiopolmonari /endocrine/neuro/metaboliche/congenite. Tumori. Saturnismo. Malnutrizione. **HIV**.

Inf. opportunistiche o insolitamente gravi:

Elevata virulenza del patogeno. IMMUNODEFICIENZA SECONDARIA: **HIV**. Terapie. Tumori. Malnutrizione. Mal. Cronica.

Autoimmunità o mal. Infiammatorie croniche. Linfoproliferazione:

Pensa ad IDP solo se accompagnate da infezioni ricorrenti o hanno decorso anomalo

Angioedema:

Allergia. Tumori. Autoimmunità. Terapie (ACE-inibitori). Idiopatico.

SOSPETTO ID COMBINATA



1° livello

- Emocromo con formula leucocitaria completa: attenzione a LINFOPENIA (ma nr. Tot può essere normale).
- IgG-IgA-IgM basse.
- IgE elevatae+ Eosinofilia in Sdr. di Omenn
- IMMUNOFENOTIPO COMPLETO (studio Linf. T e NK): di solito basso numero di linfociti T maturi; i linfociti B, anche se in numero normale o alto, non sono funzionanti
- Rx torace/ecografia timica → assenza timo

ATTENZIONE SEMPRE A VALORI DI RIFERIMENTO PER ETÁ

SOSPETTO ID COMBINATA

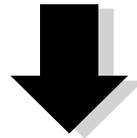
2-3° livello Consulta lo specialista

- Funzionalità linfocitaria: SEMPRE ALTERATA
 - risposta a mitogeni (es. PHA=Fitoemagglutinina)
 - risposta ad Ac antimonoclonali (es. CD3+/- CD28)
- Studi enzimatici (adenosin deaminase ADA e purine nucleoside phosphorylase PNP)
- Distinguere linf Materni (Studio Linf T RO/RA, oligoclonalita', se maschio ricerca cellule XX)
- Studi genetici di SCID secondo sospetto **in base ad immunofenotipo**



SCID CLASSICA	CLASIFFICAZIONE
T- B- NK -	Deficit di ADA. Disgenesia reticolare....
T- B - NK +	Deficit di RAG 1, RAG 2 Sindrome di Omenn. SCID Navajo....
T+ B +	Deficit di IL-2. Deficit di ZAP-70...
T - B + NK -	SCID X linked Deficit di JAK3. Deficit di PNP...
T - B+ NK +	Deficit di IL-7R alfa. Deficit di CD3 gamma...

**LA SCID
É UNA
EMERGENZA PEDIATRICA**



- Isolamento assoluto
 - profilassi antibiotica/antivirale/anti fungina
 - IgEV + emazie deleucocitate **irradiate**
- fino a...TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE**
- Terapia enzimatica sostitutiva (deficit ADA)
 - Terapia genica se protocolli attivi

SEMPRE CONSULENZA GENETICA

SCID: QUALE TRAPIANTO?

- **ALLO-TRAPIANTO DA FRATELLO HLA IDENTICO (25%)**
- Se non c'è un fratello donatore HLA identico:
 - **Familiare fenotipicamente identico (consanguinei)**
 - **Donatore alternativo identico (M/CB)**
 - **Donatore familiare aplo-identico**

QUANDO TRAPIANTARE?

Entro 3,5 mesi di vita → prognosi migliore!

SCID: Terapia genica

**Utilizzo di vettori virali con gene funzionante →
rischio mutagenesi inserzionale → trasformazione
leucemica!**

Gene therapy of primary T cell immunodeficiencies

Alain Fischer ^{a,b,c,*}, Salima Hacein-Bey-Abina ^{a,b,d,e}, Marina Cavazzana-Calvo ^{a,b,d,e}

PROSPETTIVE FUTURE PER UNA DIAGNOSI PRECOCE...

SCREENING NEONATALE

- emocromo con formula a tutti i neonati
- ricerca TREC (t-cell receptor excision circle) su spot

Per quali ragioni è utile lo screening neonatale per le SCID?

- Alta morbilità e mortalità se non trattate
- Miglior prognosi se riconosciute precocemente
- Markers analizzabili su spot di sangue

Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency

Anne Marie Comeau • Jaime E. Hale • Sung-Yun Pai • Francisco A. Bonilla •
Luigi D. Notarangelo • Mark S. Pasternack • H. Cody Meissner • Ellen Rae Cooper •
Alfred DeMaria • Inderneel Sahai • Roger B. Eaton

J Inherit Metab Dis (2010) 33 (Suppl 2):S273–S281

TAKE HOME MESSAGES

- **PENSARE alle IDP** per poterle diagnosticare **in parallelo alle più comuni patologie** con stesse manifestazioni cliniche
- **EMOCROMO con formula leucocitaria completa e dosaggio IMMUNOGLOBULINE** possono orientarci nella maggioranza dei casi
- Una **diagnosi precoce** migliora la prognosi di questi pazienti → può essere **VITALE**
- L'iter diagnostico PUO` iniziare sul territorio (**Pediatra Curante**)
- **NECESSARIO APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE**
(Immunologo/ematologo/reumatologo/allergologo/genetista/etc.)

MICROORGANISMI IMPLICATI nei vari processi infettivi

TABLE I. Type of infections associated with major categories of PIDs

Organism	Antibody deficiencies	CIDs	Phagocytic defects	Complement deficiencies
Viruses	Enteroviruses	All, especially: CMV, respiratory syncytial virus, EBV, parainfluenza type 3	No	No
Bacteria	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	As for antibody deficiencies, also: <i>Salmonella typhi</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , enteric flora	<i>S aureus</i> , <i>P aeruginosa</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , <i>S typhi</i>	As for antibody deficiencies: especially <i>N meningitidis</i> in deficiency of late components
Mycobacteria	No	Nontuberculous, including BCG	Nontuberculous, including BCG	No
Fungi	No	<i>Candida</i> species, <i>Aspergillus</i> species, <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasmosis capsulatum</i>	<i>Candida</i> species, <i>Aspergillus</i> species	No
Protozoa	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>	No	No

J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S182-94.

Primary immunodeficiencies.

Notarangelo LD.



GRAZIE DELL'ATTENZIONE

