

IMMUNODEFICIT PRIMITIVI

obiettivi della lezione

- definizione di immunodeficit primitivi
- conoscere e interpretare segni e sintomi di presentazione
- conoscere e interpretare gli esami di laboratorio
- conoscere l'epidemiologia
- conoscere e mettere in atto corretti interventi terapeutici
- conoscere il razionale per una diagnosi prenatale
- Razionale di uno screening neonatale

[Home](#)

[Contact ESID Webmaster](#)

ESID Society

[ESID Board & Constitution](#)

[The President's Corner](#)

[News, Documents, Reports](#)

[ESID Biennial Meetings](#)

[Scientific Meetings](#)

[Documenting Centers](#)

[Other Databases & Links](#)

ESID Working Parties

[Bone Marrow Transplantation & Gene Therapy](#)

[Clinical](#)

[Education](#)

[Genetics](#)

> Registry

[ESID Juniors](#)

[PID Care in Development](#)

ESID Members

[ESID Members & Membership](#)

[ESID Newsletter](#)

ESID Members Login

> Registry

2014= n. Paz 19.355 da 216 centri

[Back to 'Registry' index](#)

Number of patients

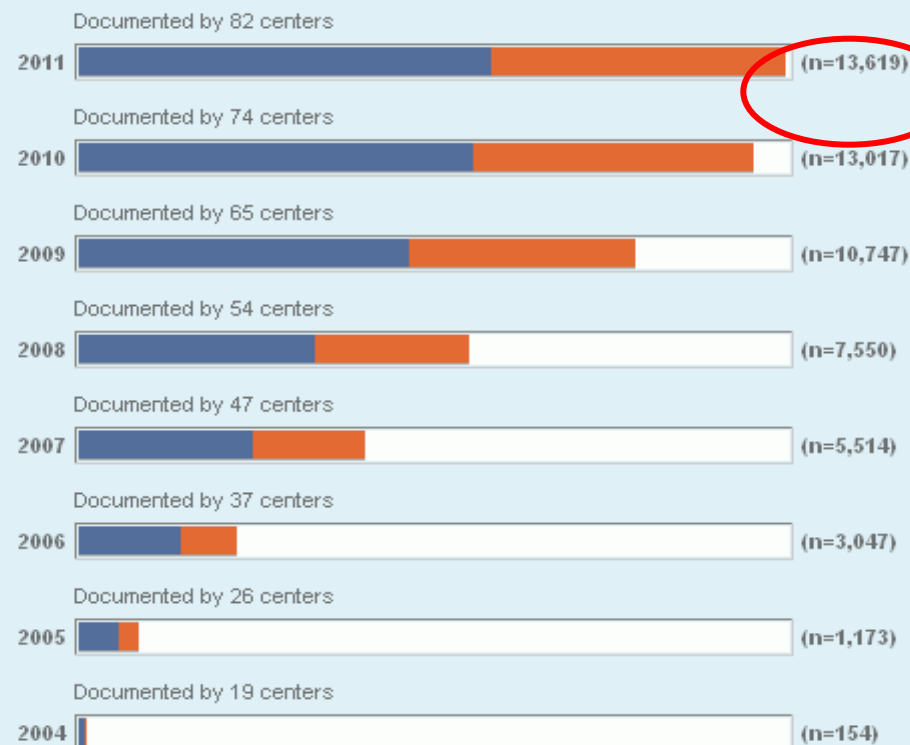
[Diagnosis](#)

[Documenting Centers](#)

[Additional statistics](#)

>> Total number of patients (May 27, 2011)

Registered in the ESID database by **ESID documenting centers** (incl. national centers)



Distribution between the sexes:

Male Female Unknown

“www.esid.org”

> Registry

[Back to 'Registry' index](#)

[Number of patients](#) |
 [Diagnosis](#) |
 [Documenting Centers](#) |
 [Additional statistics](#)

Selected year:

2011

Select

>> Number of patients per documenting center

Ranking of all documenting centers regarding their absolute number of patients.

2011

France National Registry (CEREDIH)

01 (n=3,857)

Spain National Registry (REDIP) excl. Spanish ESID centers

02 (n=1,075)

Italy National Registry (AIEOP/PINET)

03 (n=1,013)

Turkey Bursa-Görükle

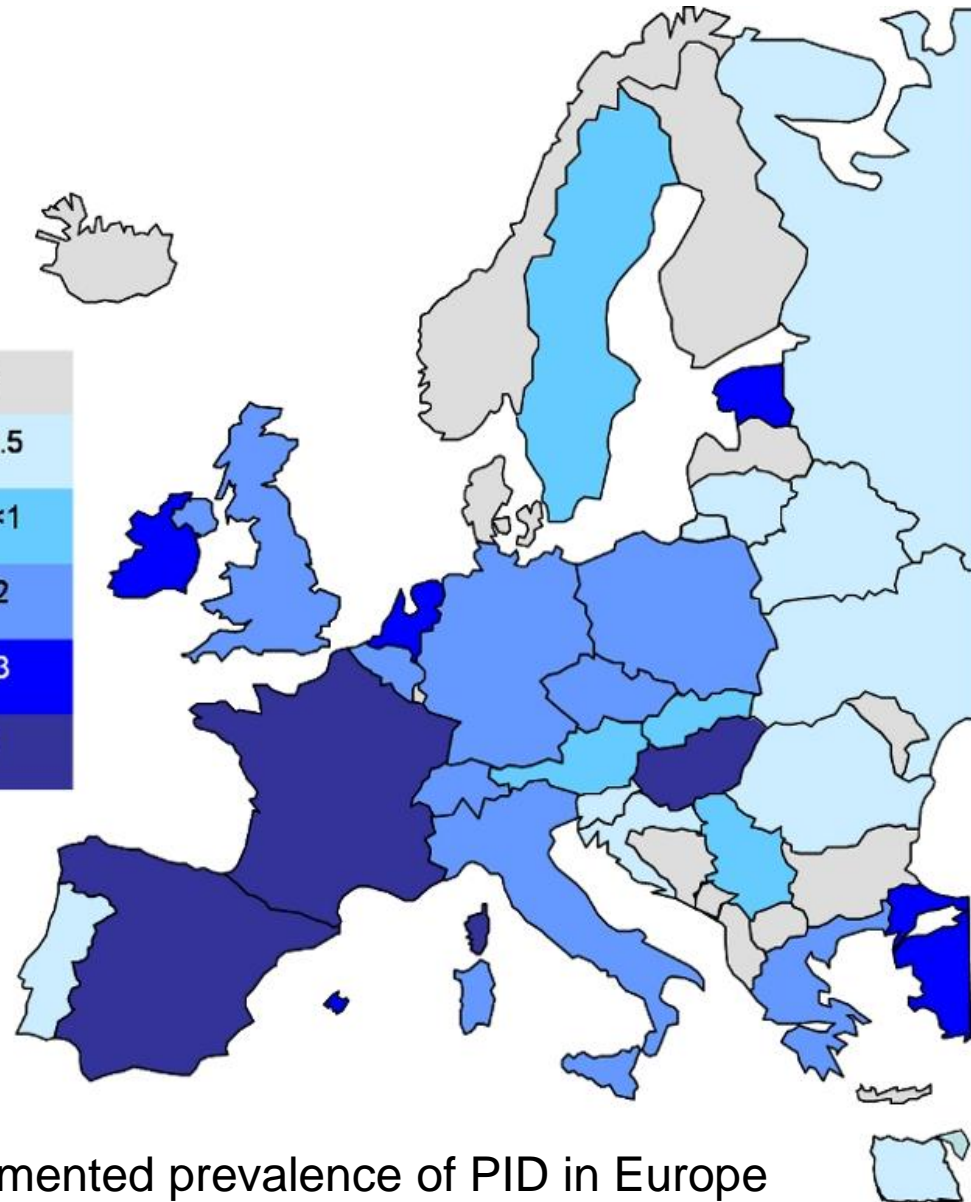
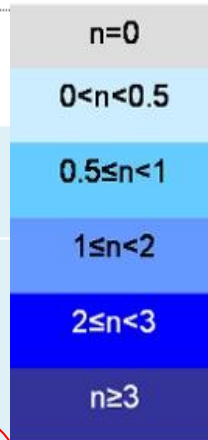
04 (n=876)

United Kingdom University College London

05 (n=550)

Poland National Registry

06 (n=536)

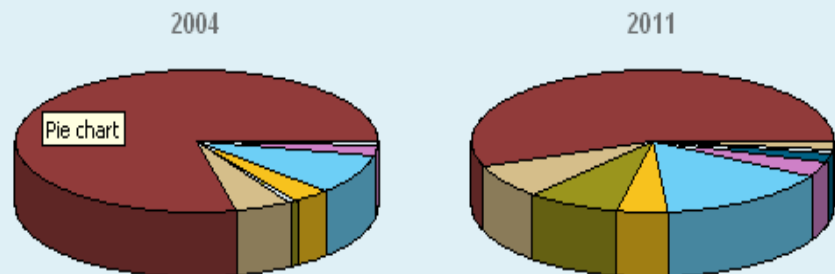


Documented prevalence of PID in Europe
Living patients (n) per 100,000 inhabitants

» Major Immunodeficiency Groups

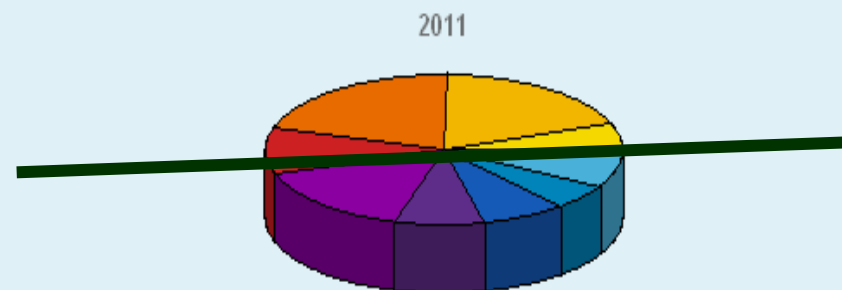
The classification of diseases in the Database was revised in February 2011. This included e.g. adding the category "Defects in innate immunity".

The pre-2011 numbers are still based on the old classification.



Diagnosis:	2004:	2011:
Predominantly antibody disorders	78.57% (n=121)	55.69% (n=7,584)
Predominantly T-Cell deficiencies	5.19% (n=8)	7.70% (n=1,048)
Phagocytic disorders	0.65% (n=1)	8.40% (n=1,144)
Complement deficiencies	3.25% (n=5)	4.66% (n=634)
Other well defined PIDs	9.09% (n=14)	15.54% (n=2,117)
Autoimmune & immunedysregulation syndromes	2.60% (n=4)	3.56% (n=485)
Autoinflammatory syndromes	0.00% (n=0)	1.92% (n=262)
Defects in innate immunity	0.00% (n=0)	0.74% (n=101)
Unclassified PIDs	0.65% (n=1)	1.79% (n=244)
Total number of patients:	100.00% (n=154)	100.00% (n=13,619)

» Distribution between age groups (alive patients)



Age groups:	2011:
Under 5 years	7.16% (n=728)
5 - 9 years	22.66% (n=2,304)
10 - 15 years	24.83% (n=2,525)
16 - 19 years	12.26% (n=1,247)
20 - 29 years	18.29% (n=1,860)
30 - 39 years	10.07% (n=1,024)
40 - 49 years	9.12% (n=927)
50 - 59 years	6.94% (n=706)
Over 59 years	9.61% (n=977)

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

- **MALATTIE DA DIFETTO GENETICO**
- **SUSCETTIBILITA' ALLE INFEZIONI**
- **ALTA MORBILITA'**
- **RIDOTTA SPETTANZA DI VITA**
- **SIGNIFICATIVO MIGLIORAMENTO
DELLA PROGNOSE CON
PRECOCE DIAGNOSI
*ADEGUATA TERAPIA***

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

LE TAPPE STORICHE

- 1926 ataxia teleangiectasia**
- 1937 s. Wiskott Aldrich**
- 1952 s. Bruton**
- 1952 uso terapeutico delle Ig**
- 1968 TCSE per SCID**
- 1982 aplo TCSE per SCID**
- 1991 IFN g per CGD**
- 2000 terapia genica per SCID-XL**
- 2001-2003 mapping del genoma umano**

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

PREVALENZA minima 1:100.000
INCIDENZA approssimativa 1:10.000/anno

SCID 1:100.000

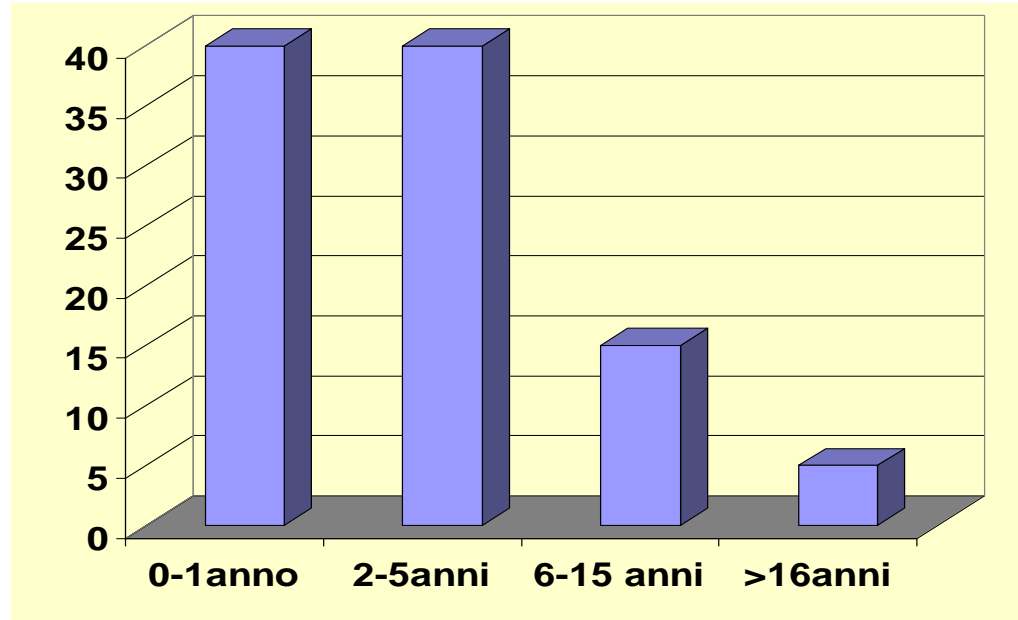
deficit selettivo IgA 1:328

Fibrosi cistica 1:2500

Ipotiroidismo cong 1:5000

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

**ETA' di inizio
dei sintomi**



M/F1,4-2/1

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

X-LINKED

s. BRUTON (XLA)

s.WISKOTT ALDRICH

s.DA IPER IgM

SCID

s. IPEX

CGD

s.XL-PROLIFERATIVE

WASP

CD40L

IL2Rg

FOXP3

CYBB

SAP/SH2D1A

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

AUTOSOMICA RECESSIVA

SCID	ADA	20q13
	ZAP70	2q12
	RAG1 e RAG2	11p13
	PNP	14q13
	JAK3	19p13.1
Atassia teleangectasia	ATM	11q22.3
S. Difetto Adesine (LAD)	ITGB	21q22.3
S.APECED	AIRE-1	21q22.3
Deficit IgA	IGHA1/2	6p21.3

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

AUTOSOMICA DOMINANTE

S.Di George	Catch22	DGCR	22q11.2
S.Iper IgE		STAT 3	17q21
neutropenia ciclica		Elastase	19.p13.3

DIFETTI MULTIGENICI

IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE

AD/AR

EO: SOSPEITO ID COMBINATA

Neonato/Maschio/Settico/Eczema anche palmo-plantare



IMMUNOLOGIA

IMMUNOLOGIA CEL.LULAR

Immunofenotip Limfocitari

CD3 (Limfòcits T) %	* 75.0	%	58.0 - 67.0
CD4+ CD3+ (T col.laboradors)%	* 65.0	%	38.0 - 50.0
CD8+ CD3+ (T citotòxics) %	* 11.0	%	18.0 - 25.0
INDEX CD4 / CD8	* 5.9	-	1.5 - 2.9
CD19 (Limfòcits B) %	* 0.0	%	19.0 - 31.0
CD56+ CD16+ CD3- (NK) %	* 23.3	%	8.0 - 17.0
HLA-DR+ en % CD4+	67.0	%	
HLA-DR+ en % CD8+	76.0	%	
CD25+ en % CD3+	21.0	%	
TCR alfa/beta	CD4+:100%. CD8+: 96%		
TCR gamma/delta	CD4+:0%. CD8+: 4%		
CD4+ CD45RO	99		
CD8+ CD45RO	91		

Comentari:

Comentari:

Comentari:

Comentari:

El fenotipo mayoritario de las células

T es CD45RO+ HLA DR+ CD25+, este

immunofenotipo es compatible con una

población oligoclonal de células maternas.

Esame obiettivo IDP -



Conoscerle per sospettarle



• **WA**



Candidosi mucocutanea



granulomatosi



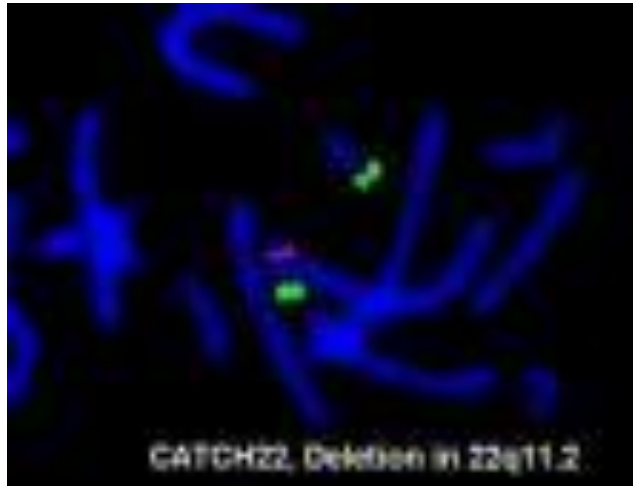
Albinismo oculo cutaneo (albinismo parziale)

ChediaK- Higashi



DELEZIONE CROMOSOMA 22q.11 S. DI GEORGE, 1956/1965

-Cardiac, Abnormal facies, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypoparathyroidism

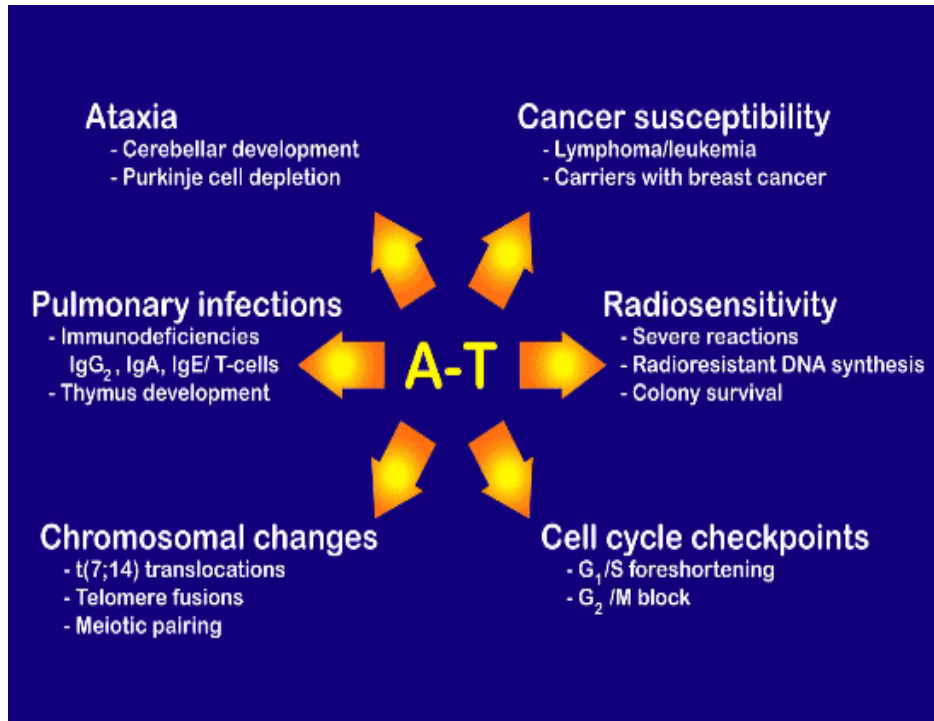


micrognazia, inserzione bassa delle orecchie, frenulo nasale corto



Ipoplasia timica, assenza paratiroidi, malformazioni cardiache

Atassia teleangectasia s. LOUIS BARR



QUADRI CLINICI → SOSPETTA IDP

Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists

de Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID).
Clin Exp Immunol. 2006 Aug;145(2):204-14.

Inf. ORL e Respiratorie (Bronchiectasie)
Deficit Anticorpi. Deficit Fagociti. Deficit complemento

Infezioni piogeniche (granulomi)
Difetti congeniti Granulociti → numero e/o funzione

Inf. Ricorrenti con stesso ag. Patogeno
BATTERI CAPSULATI: deficit Anticorpi.
MENINGOCOCCO: def. Complemento.
CANDIDA: Deficit T cell.
ASPERGILLO: deficit granulociti
MICOBATTERI: interazione T cell/macrof.

Pazienti sindromici:
Deficit riparazione DNA.
Sindromi ben conosciute e non.

Scarsa Crescita (diarrea e eczema grave)
Deficit cell T (S)CID.

Inf. opportunistiche o insolitamente gravi
Deficit T cell (S)CID. Deficit immunità innata.

Autoimmunità o mal. Infiammatorie croniche. Linfoproliferazione:
ID comune variabile (CVID).
Linfoistocitosi emofagocitica (HLH).
Sdr. Autoimmune linfoproliferativa (ALPS).
Sdr. Linfoproliferativa X-linked (XLP).

Angioedema:
Deficit Inibitore C1 esterasi

QUANDO SOSPETTARE 1 IDP?? SEGNI DI ALLARME

1	≥ 4 OMA in 1 anno
2	≥ 2 sinusiti gravi in 1 anno
3	≥ 2 mesi di terapia antibiotica orale con scarsa efficacia
4	≥ 2 polmoniti in 1 anno (confermate radiologicamente)
5	Ritardo di crescita staturo-ponderale
6	Infezioni ricorrenti cutanee profonde o ascessi viscerali
7	Mughetto o candidiasi cutanea in paziente > 1 anno
8	Necessità frequente di usare antibiotici EV per episodi infettivi
9	≥ 2 infezioni di tessuti profondi (inclusa setticemia) o in altre localizzazioni non abituali
10	Storia familiare di immunodeficienza primaria (+ in 33% di bmb con IDP vs 4% bmb no IDP)

Popolazione analizzata:
430 bmb IDPnota
vs
133 bmb noIDP
↓
Correlazione significativa in IDP

Il 95% di bmb IDPnota inviato in centro di referenza da Pediatria Ospedaliero

QUANDO SOSPETTARE 1 IDP??

SEGNI DI ALLARME

11	≥ 2 meningiti o altre infezioni gravi in 1 anno
12	Tratti dismorfici associati a infezioni ricorrenti
13	Complicanze post-vaccinazione a vaccini con virus vivi
14	Infezioni da microrganismi non abituali o opportunisti
15	Ritardo della caduta del cordone ombelicale +/- ONFALITE
16	IgE >2000 UI/L senza altra causa apparente (spt se associata a lesioni cutanee ed infezioni ricorrenti)
17	Afte orali ricorrenti e/o Febbre con sospetto di periodicità
18	Diarrea prolungata o ricorrente senza altra causa apparente
19	Brochiectasie senza cause apparenti
20	Fenomeni autoimmunitari frequenti

**INOLTRE
ATTENZIONE
Se...**

ESCLUDERE SEMPRE DIAGNOSI DIFFERENZIALI PIU` FREQUENTI

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 primoinf. 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.

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

TEST DI LABORATORIO

- I Emocromo, Ig G/A/M striscio
- II test cutanei, risposta DT, isoemoagglitinine, secr.IgA, IgE, CH50 (test attività emolitica Complemento), sottopopolazioni linfocitarie
- III funzionalità T, NK, PMN, fenotipo PMN
- IV analisi TCR, apoptosi, citochine, studi genetici

modif. da Jeffrey Modell Foundation, New York

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE

T: numero assoluto e % CD3, CD4 /CD8
CD45RA (naive) CD45RO (memory)
attivazione T: CD25, DR, CD69, CD71
alfa/beta; gamma/delta TCR
CD3+ doppio negativi CD4-CD8-

B: numero assoluto e % CD19 o CD20
attivazione B CD38 CD23
memory CD27
switch isotipico con CD40L

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

Algoritmo diagnostico

Deficit T
NK

INFEZIONI RICORRENTI

Deficit B, C',
fagociti

Infez virus funghi,
opportunistici

Infezioni batteriche

Emocromo, test cutanei, HIV

Emocromo, Ig GAM,
risposta Ac specifica

Linfopenia
test cutanei
negativi

IP
secondaria
(HIV)

Ig Basse
Neg risposta Ac

Conta PMN

PMN N
Ig N

Fenotipo
linfocitario
stimolaz mitogeni
funzionalità NK

Fenotipo
linfocitario
stimolaz antigeni

PMN bassi

PMN elevati

Complemento
NBT test, FC,
mucosa cigliare

Genetica molecolare
studi citokine

Genetica
molecolare

Conta period.
AutoAc
valut.BM

CD11
CD18

Genetica
molecolare

IDP diagnosi prenatale

Ricerca del difetto genetico quando noto nei villi coriali

Screening neonatale

- TRECs cell receptor excision circles

frammenti di DNA generati durante riarrangiamento locus TCR alfa/beta, circolarizzati, permangono nei L TCR

alfa /beta dei timociti . Misurano produzione LT

- Spettrometria di massa (leaky SCID da deficit ADA)
- KREC kappa deleting recombination excision circles

Sottoprodotto del riarrangiamento al locus K delle catene leggere delle immunoglobuline

- In Italia non ancora attuato, 17 stati in USA

Screening neonatale

C. Azzari prosp. in ped 2013

Tabella II.

Principali vantaggi e limiti dei metodi di *screening* neonatale sperimentati fino ad oggi.

	Emocromo	Dosaggio IL-7	TREC	KREC	Spettrometria di massa
Vantaggi	Basso costo	Effettuabile su spot neonatale	Effettuabile su spot neonatale	Effettuabile su spot neonatale	Effettuabile su spot neonatale
		Individua linfopenia T, associata o meno a SCID	Individua la maggior parte delle SCID con difetto di T	Individua la maggior parte delle SCID con difetto di T e/o B	Specificità 100% su deficit di ADA e PNP
					Sensibilità 100% su deficit di ADA e PNP
					Costo estremamente basso
Limiti	Bassa specificità; difficoltà di impostazione di un <i>cut-off</i>	Costo elevato	Costo elevato	Costo elevato	Utilizza una tecnologia già in uso routinario nei laboratori di <i>screening</i>
	Necessaria esecuzione di prelievo ematico su tutti i nuovi nati	Scarsa specificità (necessità di test di conferma mediante esami quali TREC)	Non identifica i difetti di ADA ad esordio tardivo, né alcune SCID	Non identifica i difetti di ADA ad esordio tardivo, né alcune SCID	Dati disponibili solo su difetto di ADA e PNP
	Utilizza una tecnologia non in uso nei laboratori di <i>screening</i>	Utilizza una tecnologia non in uso nei laboratori di <i>screening</i>	Utilizza una tecnologia non in uso nei laboratori di <i>screening</i>	Utilizza una tecnologia non in uso nei laboratori di <i>screening</i>	
			Individua linfopenie non associate ad immunodeficienza	Deve essere effettuato insieme con il test TREC per raggiungere	

Messaggi da portare a casa

- Malattie rare
- Conoscerle per sospettarle
- Diagnosi prenatale per alcune
- Trapianto di cellule staminali ematopoietiche
- Terapia sostitutiva
- Terapia genica molti studi in corso