

Immunodeficienze primarie
(PID)

Antonio de Vivo - Bologna

01

Introduzione

Generalità

Le immunodeficienze primarie (PID) colpiscono più di 10 milioni di persone nel mondo .

Sono un difetto nel funzionamento del sistema immunitario dovuto ad un'alterazione genetica.

Sono state descritte > 485 PID

Epidemiologia

Il livello di attenzione dei professionisti nei confronti delle Immunodeficienze Primitive è basso, considerandole rare e complesse .

L' incidenza della PID varia da 1:500 (def . IgA) a 1:500.000 *.

Incidenza generale con frequenza: 1:2000 *.

La storia clinica è la base per la diagnosi.

*Casanova JL et al. Scienza, 2007; 317:617-19 .

*Fischer A. Immunità, 2007; 27: 835-45.

*Boyle JM et al. J Clin Immunol , 2007; 27 497-502.

02

Rilevazione e sospetto

Storia clinica: base del rilevamento

- Storia delle infezioni .
- Storia familiare .
- Esame obiettivo.
- Punti chiave di riconoscimento: la predisposizione a diversi agenti infettivi determina il meccanismo immunitario interessato .

Anamnesi familiare

- Sintomi simili in altri membri.
- Maschi affetti.
- Bambini deceduti in tenera età per cause inspiegabili o infettive.
- Storia di consanguineità dai nonni ai genitori.
- Malattia autoimmune o ematologica in diversi membri della famiglia.



Anamnesi delle infezioni.

- Frequenza .
- Gravità.
- Sede.
- Intervallo libero da sintomi .
- Microbiologia.
- Risposta al trattamento.



Anamnesi delle infezioni.

- Infezioni ricorrenti.
- Più di 1 episodio infettivo grave.
- Infezioni atipiche.
- Ascessi.
- Diarrea cronica persistente.
- Agenti patogeni opportunisti.
- Candidosi estesa, mugugno orale ricorrente .
- Complicanze post-vaccino .

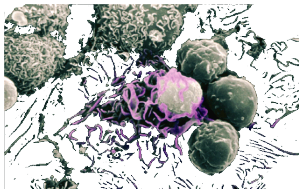
Difetti principali

- Danni alle barriere anatomiche.



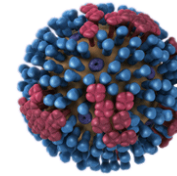
- Difetto dei fagociti.

- Batteri e funghi.



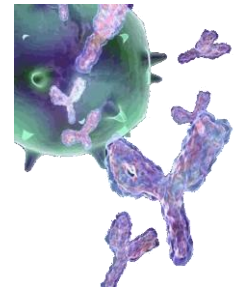
- Difetto dell'immunità cellulo-mediata.

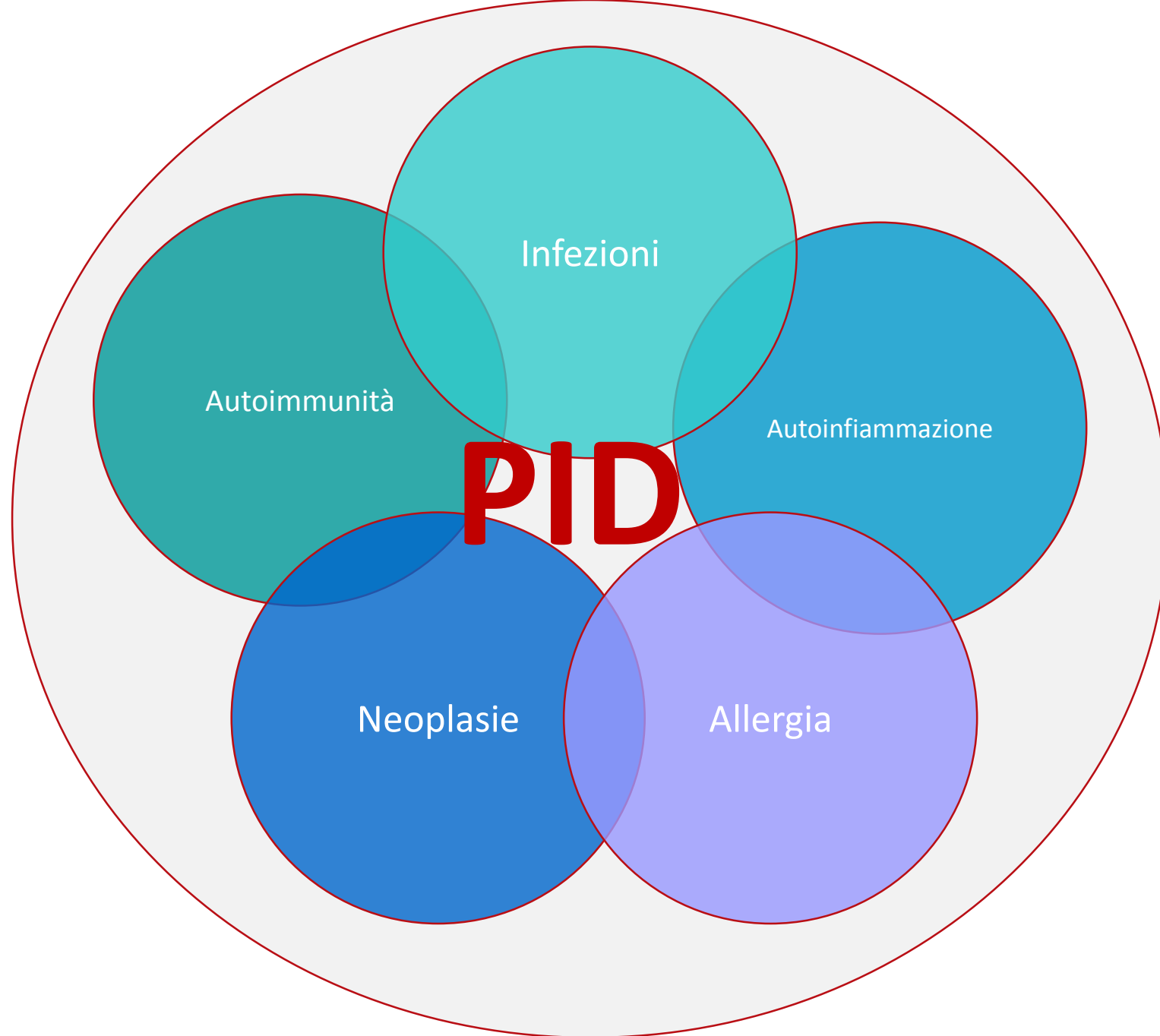
- Virus e patogeni intracellulari.



- Difetto dell'immunità umorale.

- Agenti patogeni extracellulari.





Quando le infezioni sono considerate “normali”?

- Caratterizzato da fattori di rischio comuni.
- ripetitive e autolimitanti .
- Risposta rapida alla gestione sintomatica specifica.
- Nessuna evidenza di sequele .

Età (Anni)	Episodi/Anno
0 – 2	6 – 8
3 – 4	5
5 – 9	4
10 – 14	3

03

Classificazione

ORIGINAL ARTICLE



Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee

Stuart G. Tangye^{1,2} • Waleed Al-Herz³ • Aziz Bousfiha⁴ • Talal Chatila⁵ • Charlotte Cunningham-Rundles⁶ • Amos Etzioni⁷ • Jose Luis Franco⁸ • Steven M. Holland⁹ • Christoph Klein¹⁰ • Tomohiro Morio¹¹ • Hans D. Ochs¹² • Eric Oksenhendler¹³ • Capucine Picard^{14,15} • Jennifer Puck¹⁶ • Troy R. Torgerson¹² • Jean-Laurent Casanova^{17,18,19,20} • Kathleen E. Sullivan²¹

Received: 4 November 2019 / Accepted: 18 December 2019 / Published online: 17 January 2020

© The Author(s) 2020, corrected publication 2020

GRUPPO	MALATTIA	GENI COINVOLTI
ID combinato (influenza l'immunità cellulare e umorale)	IDCS T-B+ IDCS TB- CDI non così grave	51
Immunodeficienze combinate con sindromi associate	ID con trombocitopenia Difetti di riparazione del DNA Difetti del timo Displasie immuno -ossee Sindromi da iper-IgE Altri difetti	70
Anticorpale predominante	Agammaglobulinemia, B- Disgammaglobulinemia , CVID Sindromi iper-IgM , B+ Carenze funzionale , B +	47
Malattie da disregolazione immunitaria	Linfoistocitosi Malattia emofagocitica familiare (FHF) LHF con ipopigmentazione Difetti delle cellule T regolatorie Autoimmunità±Linfoproliferazione Disregolazione con colite	45

* Tangye SG et al. J Clin Immunol , 2020; 40: 24-64.

*IDCS: Immunodeficienza Combinato Acuto

*ID: immunodeficienza

GRUPPO	MALATTIA	GENI COINVOLTI
Difetti congeniti del fagocita	Neutropenie congenite Difetti della motilità Difetti da scoppio respiratorio	41
Difetti dell'immunità innata e intrinseca	MSMD Epidermodisplasia verruciforme Predisposizione alle infezioni virali Encefalite da virus herpes simplex Candidosi mucocutanea	64
Malattie autoinfiammatorie	Interferonopatie di tipo 1 difetti dell'inflammasoma Non correlato all'inflammasoma	46
Carenze del complemento	C1-C9 MASP, Ficolina , Fattore B, DI, H Trombomodulina CD46, CD55, CD59	36
Fenocopie di errori congeniti dell'immunità	Associato a mutazioni somatiche Associato con autoanticorpi	12
Insufficienza del midollo osseo	Anemia di Fanconi , MIRAGE	42

* Tangye SG et al. J Clin Immunolo , 2020; 40: 24-64.

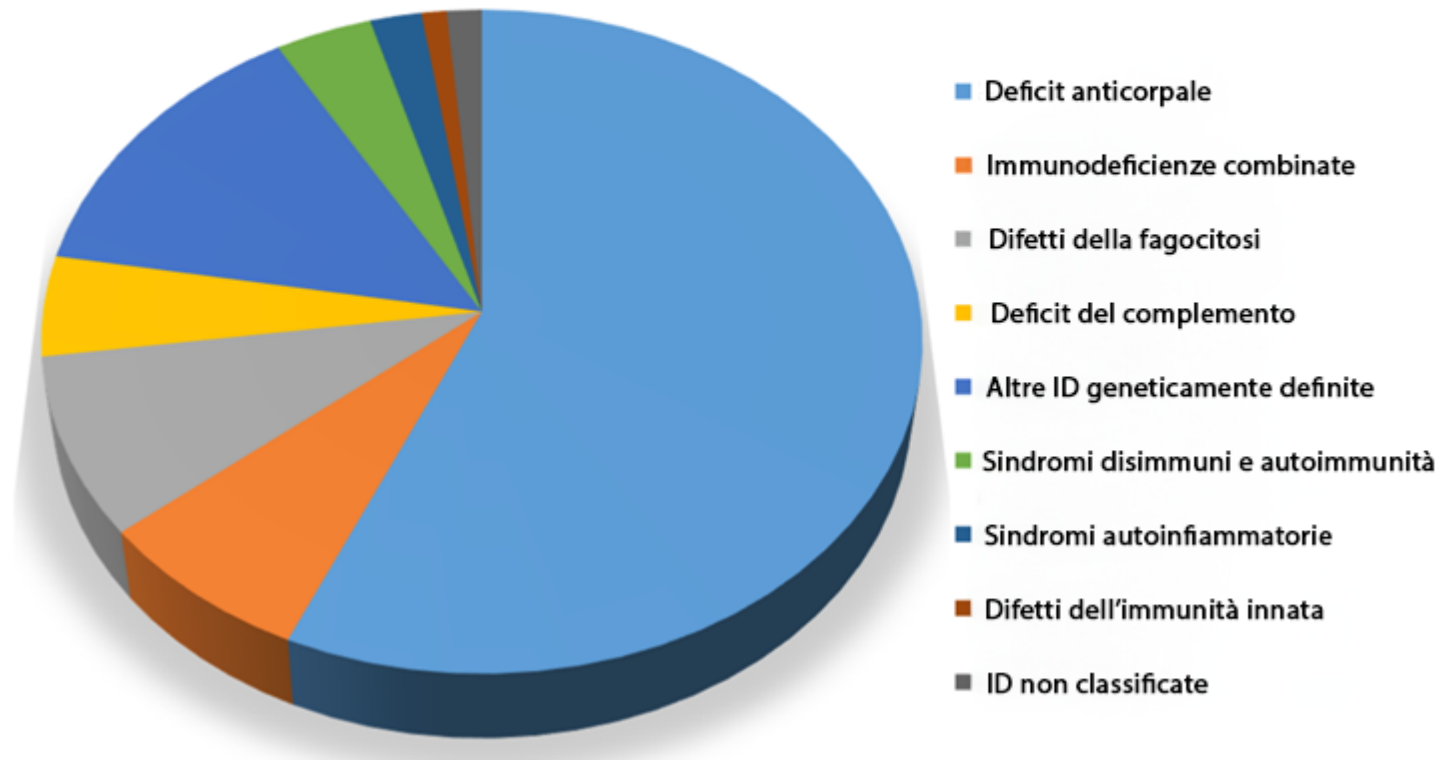
*MSMD: suscettibilità mendeliana ai micobatteri

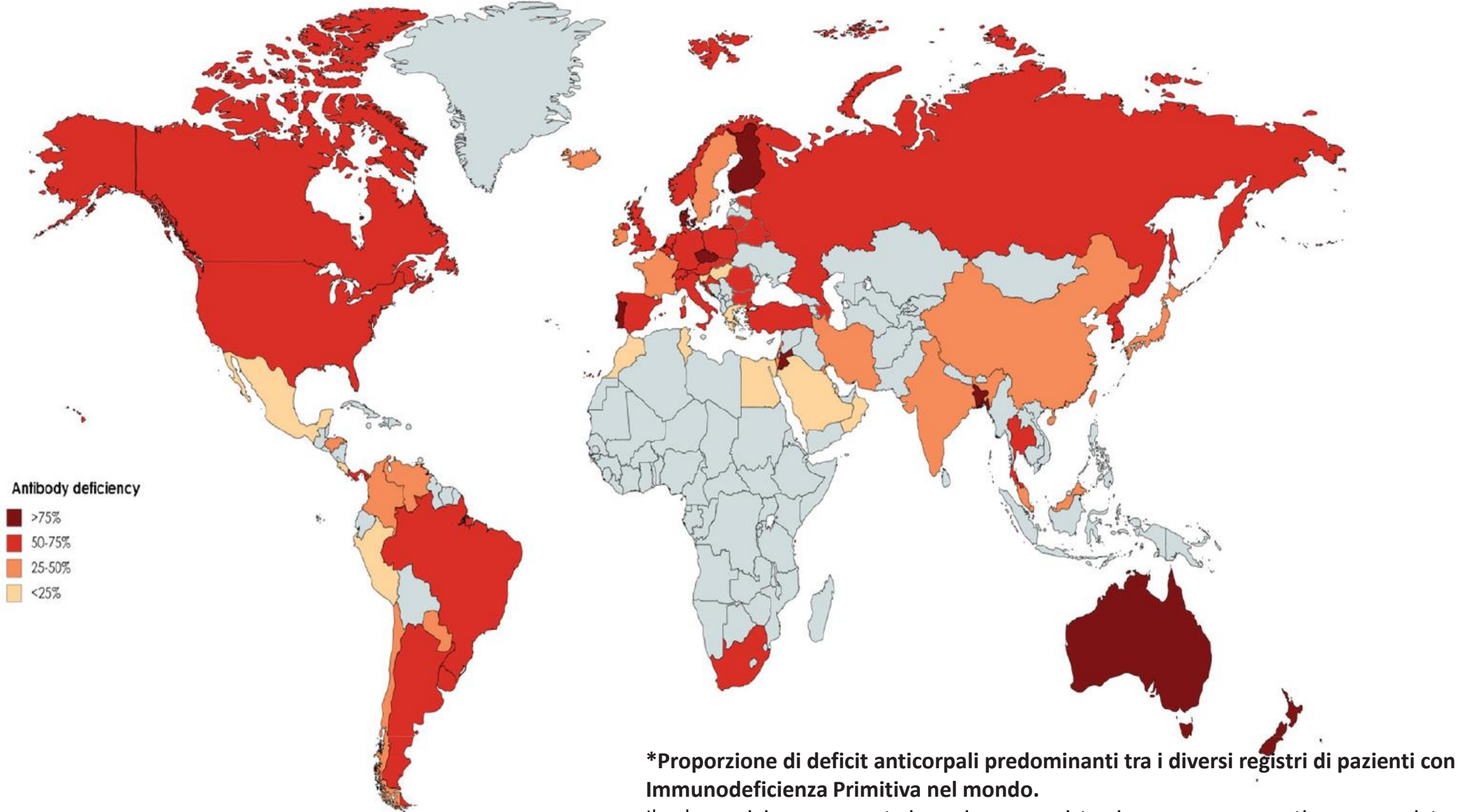
*MIRAGE: Mielodisplasia , Infezione, restrizione della crescita, ipoplasia surrenale, genitali, enteropatia

Frequenza e distribuzione



REGISTRO ESiD 2014
19355 Casi





* Abolhassani H et al. Exp Rev. Clin Immunolo , 2020; 16: 717-732.

04

Diagnosi

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

- 1 4 o più nuove infezioni all'orecchio in 1 anno.
- 2 2 o più sinusiti gravi in 1 anno.
- 3 2 o più mesi di antibiotici con scarso effetto.
- 4 2 o più polmoniti in 1 anno.
- 5 Crescita ritardata.
- 6 Ascessi ricorrenti, profondi o negli organi interni.
- 7 Mugugno o infezione orale ricorrente fungina sulla pelle .
- 8 Necessità di antibiotici EV per eliminare il focolaio infettivo.
- 9 2 o più infezioni gravi inclusa la sepsi.
- 10 Storia familiare di infezioni gravi.



SEGNALI DI ALLARME NEGLI ADULTI

- 1 ≥ 4 infezioni che richiedono antibiotici in 1 anno (otite, bronchite, sinusite o polmonite).
- 2 Infezioni ricorrenti o infezioni che richiedono una terapia antibiotica prolungata.
- 3 ≥ 2 infezioni batteriche gravi (osteomielite, meningite, setticemia o cellulite).
- 4 ≥ 2 polmoniti radiologicamente accertate in 3 anni.
- 5 Infezione in sedi insolite o causata da agenti patogeni non comuni.
- 6 Storia familiare di PID.

Laboratorio

- La storia clinica guiderà verso la diagnosi.
- Una serie di studi orientati viene effettuata in base alle fasi.
- Tenere sempre conto dei valori di riferimento in base all'età.
- Lo studio genetico può essere effettuato in caso di forte sospetto, tuttavia non costituisce una limitazione per il trattamento del paziente.

1

Anamnesi, esame obiettivo, peso e altezza
Emocromo con formula leucocitaria
Livelli di immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) in relazione all'età
Proteina di Bence Jones urinaria e catene leggere libere

2

Risposta specifica a comuni vaccini (tetano, difterite)
Risposta specifica a meningococco (pre vs post) in età 3+ anni
Sottoclassi IgG

Biometria ematica

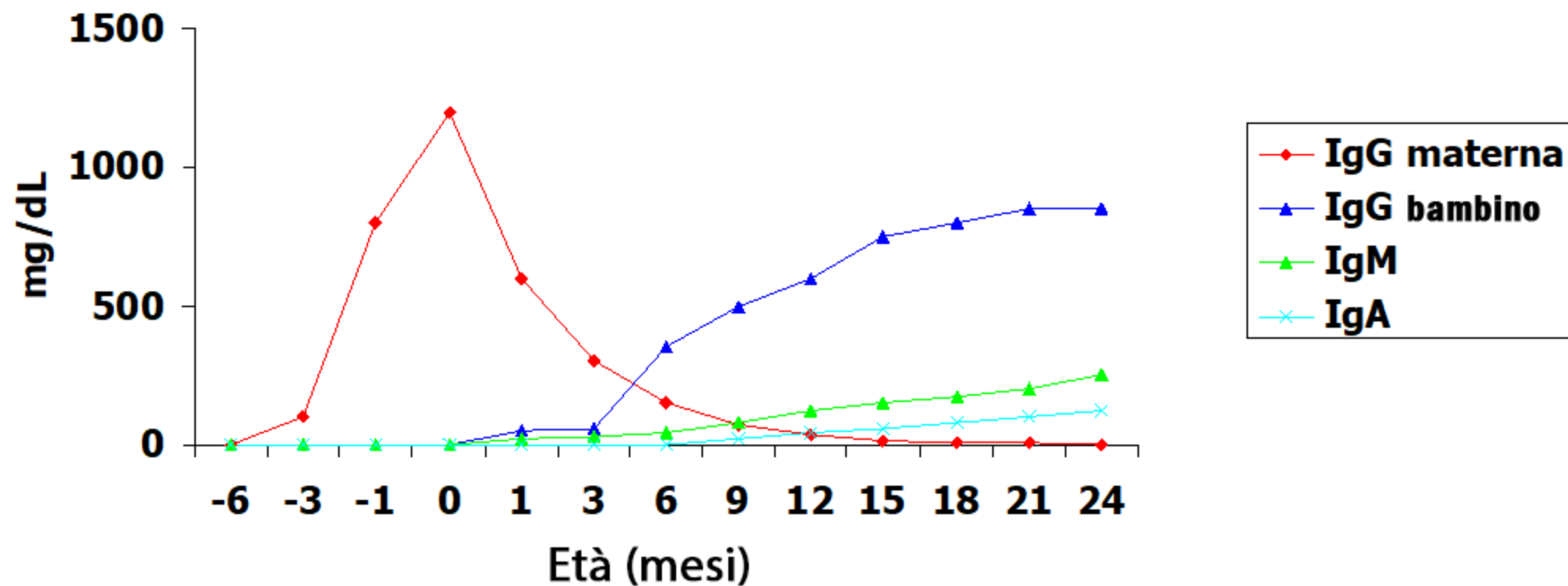
Età	Leucociti (x10 ⁶ /ml)		Neutrofili (%)		Linfociti (%)	
	Media	Intervallo	% Media	Intervallo	% Media	Intervallo
Nascita	18.1	9–30	61	6–26	31	2–11
12 ore	22.8	13–38	68	6–28	24	2–11
24 ore	18.9	9.4–34	61	5–21	31	2–11.5
1 settimana	12.2	5–21	45	1.5–10	41	2–17
2 settimane	11.4	5–20	40	1–9.5	48	2–17
1 mese	10.8	5–19.5	35	1–8.5	56	2.5–16.5
6 mesi	11.9	6–17.5	32	1–8.5	61	4–13.5
1 anno	11.4	6–17.5	31	1.5–8.5	61	4–10.5
2 anni	10.6	6–17	33	1.5–8.5	59	3–9.5
4 anni	9.1	5.5–15	32	1.5–8.5	50	2–8
6 anni	8.5	5–14.5	51	1.5–8	42	1.5–7
8 anni	8.3	4.5–13.5	53	1.5–8	39	1.5–6.8
10 anni	8.1	4.5–13.5	54	1.5–8.5	38	1.5–6.5
16 anni	7.8	4.5–13	57	1.8–8.5	35	1.2–5.2
21 anni	7.4	4.5–11	59	1.8–7.7	34	1–4.8

Immunoglobuline

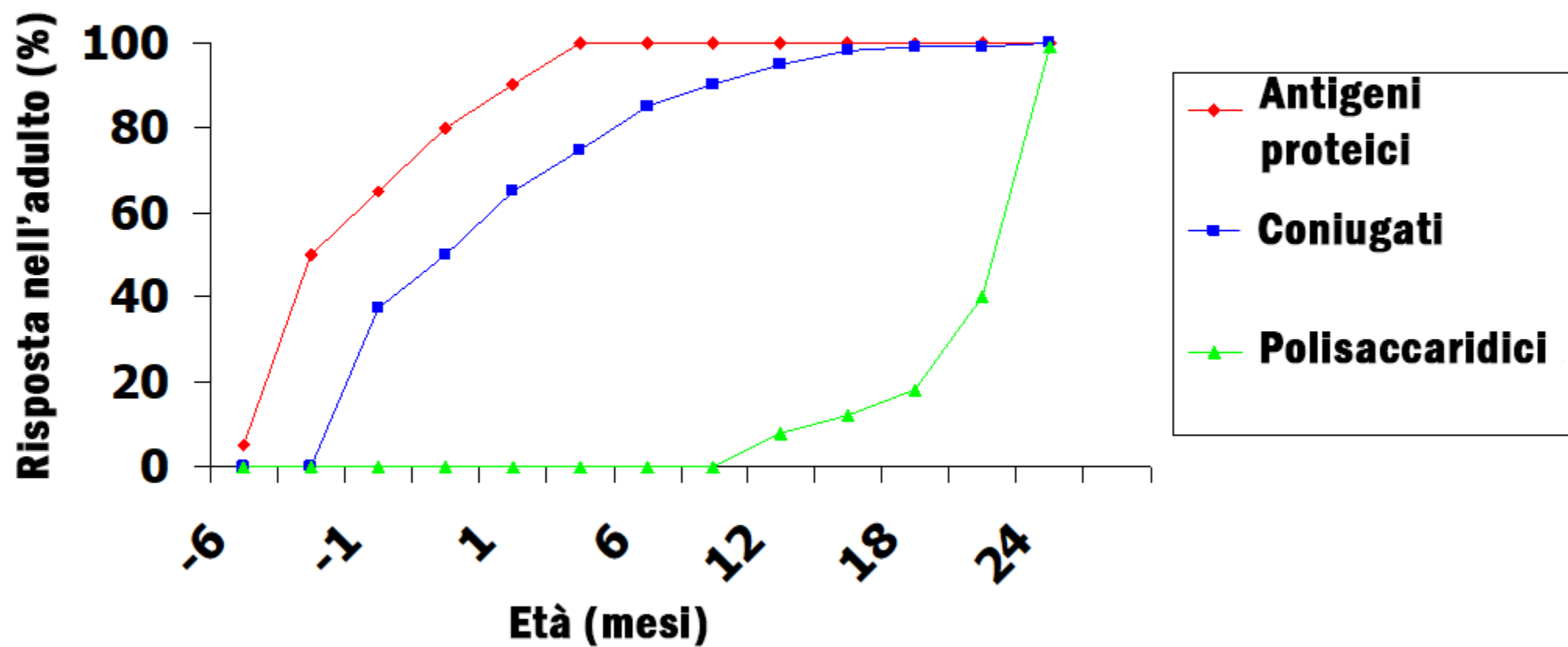
Age of healthy donors	IgG g/L	IgG ₁ g/L	IgG ₂ g/L	IgG ₃ g/L	IgG ₄ g/L	IgA g/L	IgA ₁ g/L	IgA ₂ g/L	IgM g/L
0– <5 months	1.0–1.34	0.56–2.15	≤0.82	0.07–8.23	≤0.198	0.07–0.37	0.10–0.34	0.004–0.055	0.26–1.22
5– <9 months	1.64–5.88	1.02–3.69	≤0.89	0.119–0.740	≤0.208	0.16–0.50	0.14–0.41	0.015–0.062	0.32–1.32
9– <15 months	2.46–9.04	1.60–5.62	0.24–0.98	0.173–0.637	≤0.220	0.27–0.66	0.20–0.50	0.028–0.070	0.40–1.43
15– <24 months	3.13–11.70	2.09–7.24	0.35–1.05	0.219–0.550	≤0.230	0.36–0.79	0.24–0.58	0.039–0.077	0.46–1.52
2– <4 years	2.95–11.56	1.58–7.21	0.39–1.76	0.170–0.847	0.004–0.491	0.27–2.46	0.16–1.62	0.013–0.311	0.37–1.84
4– <7 years	3.86–14.70	2.09–9.02	0.44–3.16	0.108–0.949	0.008–0.819	0.29–2.56	0.17–1.87	0.011–0.391	0.37–2.24
7– <10 years	4.62–16.82	2.53–10.19	0.54–4.35	0.085–10.26	0.010–1.087	0.34–2.74	0.21–2.21	0.014–0.480	0.38–2.51
10– <13 years	5.03–15.80	2.80–10.30	0.66–5.02	0.115–10.53	0.010–1.219	0.42–2.95	0.27–2.50	0.026–0.534	0.41–2.55
13– <16 years	5.09–15.80	2.89–9.34	0.82–5.16	0.200–10.32	0.007–1.217	0.52–3.19	0.36–2.75	0.047–0.551	0.45–2.44
16– <18 years	4.87–13.27	2.83–7.72	0.98–4.86	0.313–0.976	0.003–1.110	0.60–3.37	0.44–2.89	0.066–0.543	0.49–2.01
≥18 years	7.67–15.90	3.41–8.94	1.71–6.32	0.184–10.60	0.024–1.210	0.61–3.56	0.50–3.14	0.097–1.560	0.37–2.86

*Robert R. Rich et al. Immunologia clinica: principi e pratica, 4th Elsevier; 2013.

Livelli di Immunoglobuline (0-24 mesi)



Risposta anticorpale a differenti antigeni



3

Test cutaneo per Candida e tetano

Marcatori di superficie dei linfociti CD3/CD4/CD8/CD19/CD16..

Studi di proliferazione dei linfociti

Respiratory burst dei neutrofili (se indicato)

4

Misurazione enzimatica (adenosina deaminasi, ecc)

Studi sui fagociti (glicoproteine di superficie, mobilità, fagocitosi)

Studi di citotossicità delle cellule NK

Studi approfonditi sul complemento (CH50, AH50)

Challenge neoantigenico per valutare la produzione di anticorpi

Altre molecole di superficie/citoplasmatiche

Studio dei recettori delle citochine

05

Trattamento

Trattamento PID

- Monitoraggio multidisciplinare
- Terapia antimicrobica
- Immunoregolatori
- Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane
- Trapianto di cellule staminali emopoietiche
- Terapia genica

INDIVIDUALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

Immunodeficienze anticorpali predominanti

Generalità

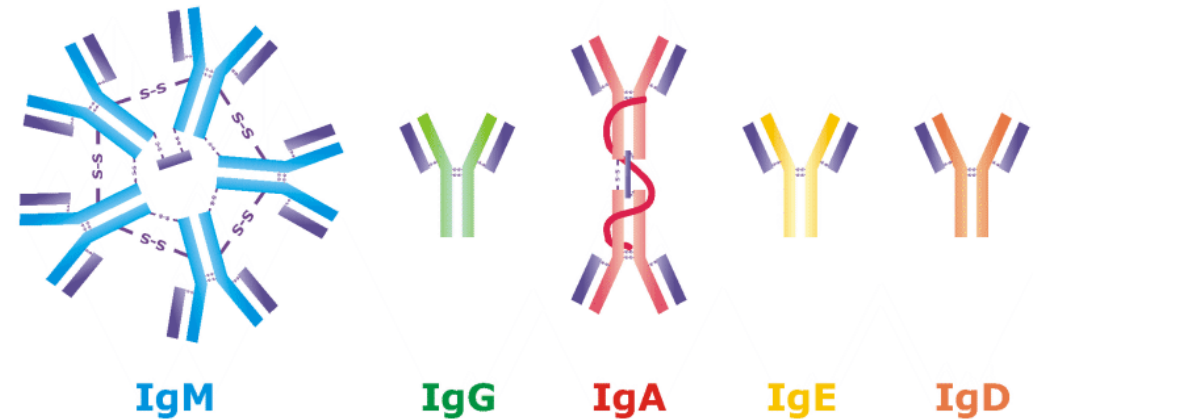
Sono difetti in cui le immunoglobuline (anticorpi) non vengono prodotte adeguatamente: assenza o mancanza di funzione.

- Inizia a 4-6 mesi di vita
- Infezioni batteriche croniche, ricorrenti
- Infezioni respiratorie e gastrointestinali
- Batteri piogeni: Salmonella, Streptococco Pneumoniae , Klebsiella , Haemophilus , Staphylococco , Pseudomonas

Immunoglobuline

Caratteristiche :

- Neutralizza i virus
- Opsonizza
- Attivo complemento
- Eliminare parassiti



Agammaglobulinemia
ligada a X

Síndrome de hiper
inmunoglobulina M

Inmunodeficiencia
común variable

HSC
Célula madre

Célula
Pro-B

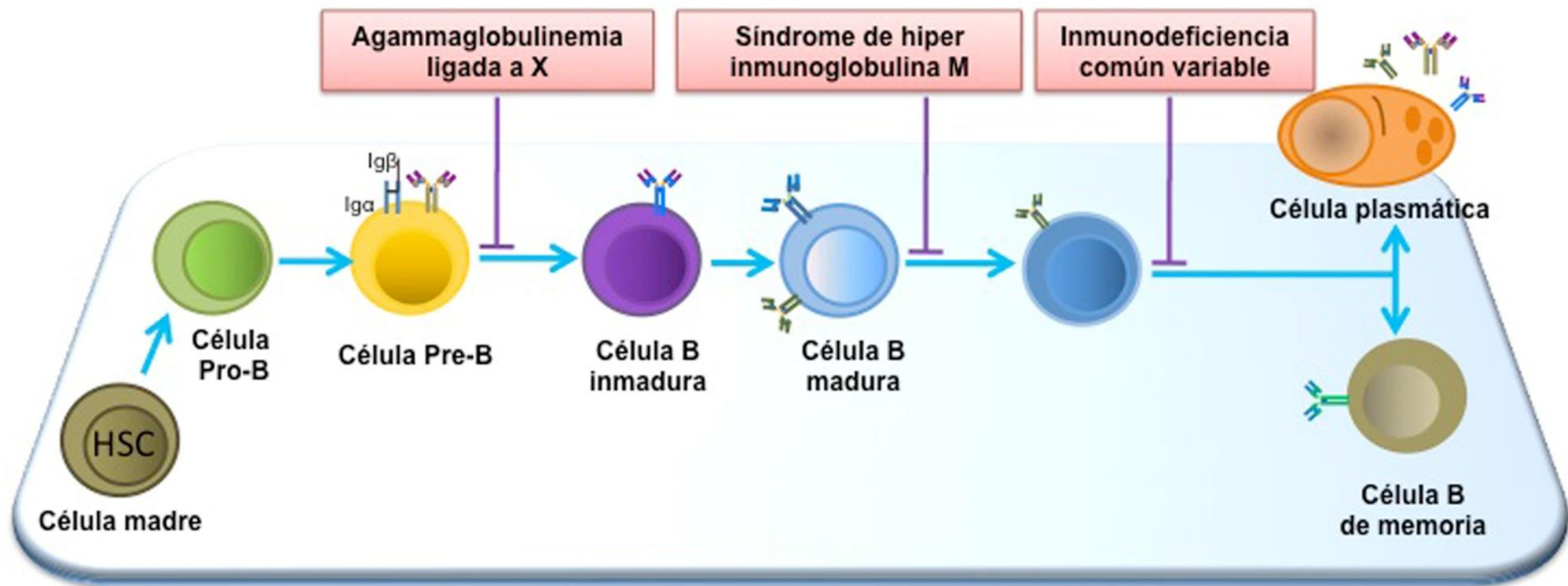
Célula Pre-B

Célula B
inmadura

Célula B
madura

Célula plasmática

Célula B
de memoria



Tipi di difetti anticorpali

- Agammaglobulinemia legata all'X
- Agammaglobulinemia autosomica recessiva
- Immunodeficienza comune variabile
- Sindrome da iper-IgM
- Carenza di IgA
- da iper-IgE
- Difetto della sottoclasse IgG
- Difetto nella risposta ai polisaccaridi (anticorpi specifici)

Trattamento

Sostituzione con immunoglobulina umana

Dose: da 400 a 800 mg/kg ogni 3-4 settimane nella terapia EV o da 100 a 200 mg/kg a settimana nella terapia SC.

Obiettivi della terapia sostitutiva:

- Nell'ipogammaglobulinemia (diminuzione delle IgG) si raccomanda di mantenere un livello minimo* superiore a 800 mg/dl di IgG.
- Nel deficit anticorpale specifico, la risposta clinica viene valutata con una dose stabilita.

* Trough level= È il livello di IgG misurato nel siero del paziente prima dell'infusione della dose successiva di IVIg .

Trattamento

Vaccinazioni

- Risposta anticorpale ai vaccini subottimale per definizione
- Miglior risposta ottenibile da vaccini coniugati vs polisaccaridici
- Consigliata vaccinazione per:

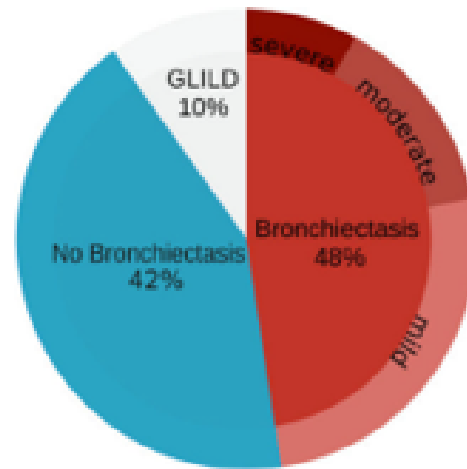
MenB, MenACWY, Hib, Pneumococco

07

Complicanze

Bronchiectasie, BPCO, sinusite cronica

Bronchiectasis prevalence and severity (4)



Frequency of bronchiectasis 48% (n= 122)

Of patients with bronchiectasis :

54% mild

30 % moderate

16% severe

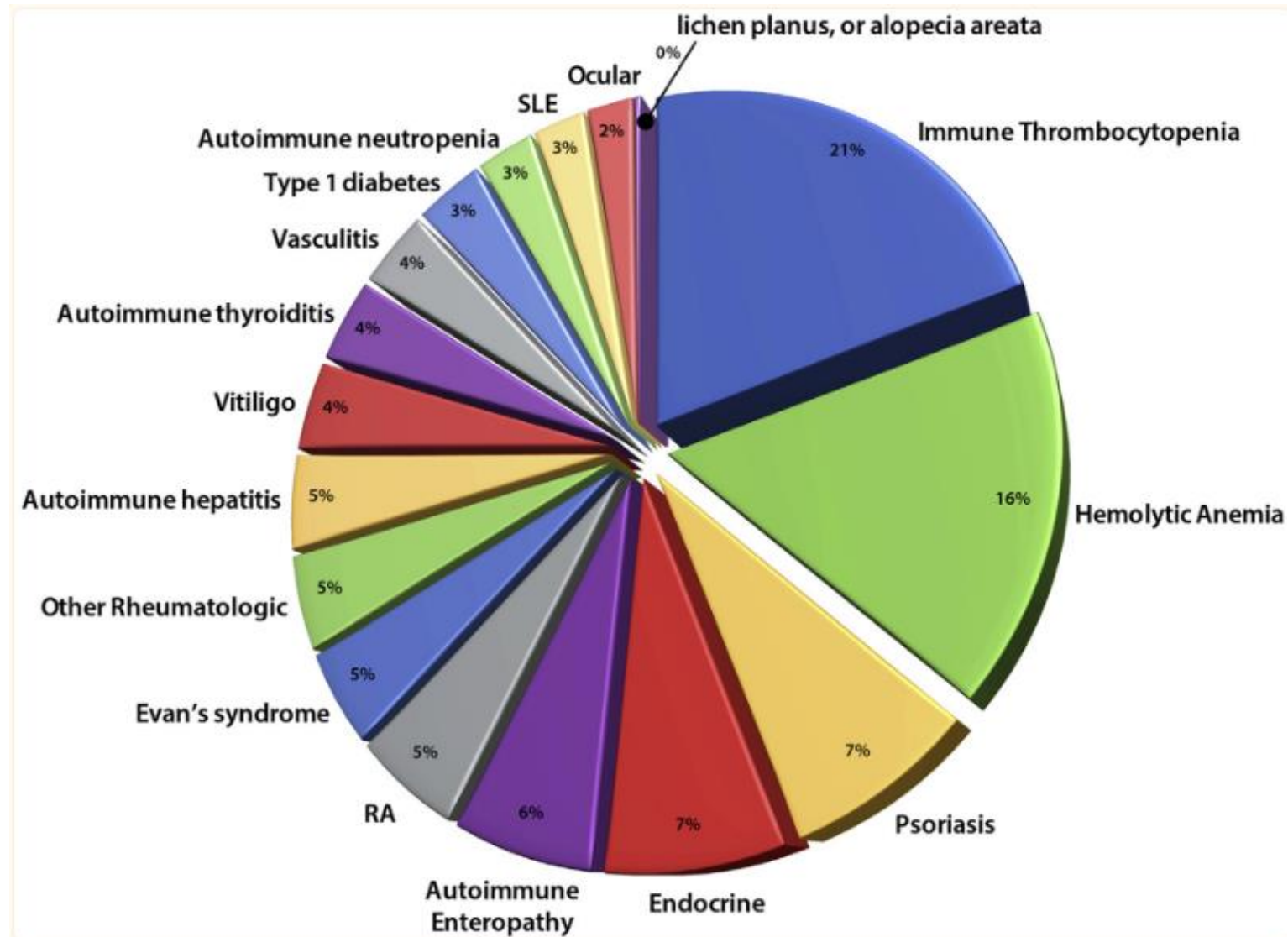
(as defined by the Bronchiectasis Severity)(12)

n= number of patients

Adapted from Sperlich et al: 2022

Fino al 53% di pazienti con CVID sviluppa bronchiectasie

Malattie autoimmuni



07

Conclusioni

In sintesi

- Le PID sono un gruppo eterogeneo di condizioni complesse.
- La storia delle infezioni e il quadro clinico sono la pietra angolare della diagnosi.
- Oltre alle infezioni, i pazienti possono presentare autoimmunità, tumori maligni, infiammazioni e allergie.
- Il trattamento per ciascun paziente è personalizzato in base alla diagnosi e alle manifestazioni.
- Il follow-up multidisciplinare è necessario per ottenere una prognosi migliore nei pazienti.

Riepilogo

