

I PINGUINI 2013

Immunologia essenziale

Chiara Azzari



Dipartimento di Pediatria
Università di Firenze
Ospedale Pediatrico Universitario A. Meyer
**Centro Jeffrey Modell per Immunodeficienze
FIRENZE**

**A cosa può servirci, nel nostro quotidiano,
conoscere un po' di immunologia?**



**Perché nel gran numero di IRR ci possono
essere casi di vero immunodeficit
e non possiamo perderli**

Infezioni ricorrenti o immunodeficit?

	IRR	Immunodeficit
Numero di infezioni	>12/anno >6/inverno	Elevato o normale
Tipo di infezioni	Non severe, di solito vie aeree sup	Severe, Qualunque organo o apparato
Periodo di insorgenza	All'ingresso in comunità	Anche nel I anno di vita
Stagionalità	Autunno-inverno	Qualunque mese

I 10 segni delle immunodeficienze



Otto o più otiti in un anno

Due o più gravi sinusiti in un anno

>2 mesi di terapia antibiotica con scarso effetto



>2 polmoniti in 1 anno



Scarso accrescimento staturoponderale



Ascessi ricorrenti della cute o di organi interni



Mughetto persistente o altre candidosi dopo l'età di un anno



Necessità di terapia antibiotica e.v. per ottenere la guarigione



Due o più infezioni di organi interni



Storia familiare di immunodeficienze primitive

Immaginiamo un paio dei nostri pazienti....



1) LUCA

**Luca ha 3 anni,
È sempre stato bene
E' cresciuto bene
A 3 anni inizia la scuola materna**

**Inizia ad ammalarsi
(una volta al mese o più)
Riniti, faringiti, tonsilliti
Mai BP, rare otiti**



2)GIULIO

**Giulio ha 18 mesi,
ha iniziato ad ammalarsi
da quando ne aveva 6
Si ammala soprattutto in inverno.
Ha avuto una BP, una bronchite,
due otiti, per il resto sempre riniti**



Gli anticorpi passano dalla madre al feto soprattutto nelle ultime 8 settimane di gravidanza

Gli anticorpi persistono a titoli sufficienti per prevenire le malattie infettive per circa 6 mesi

Anche i bambini con le immunodeficienze più severe possono non ammalarsi nei primi 6 mesi





**Luca ha 3 anni,
È sempre stato bene
E' cresciuto bene
A 3 anni inizia scuola**

**Inizia ad ammalarsi
(1/mese o più)
Riniti, faringiti, tonsilliti
Mai BP, rare otiti**



**Giulio ha 18 mesi,
ha iniziato ad ammalarsi
da quando ne aveva 6
Si ammala di più in inverno
Una BP, una bronchite,
due otiti, per il resto riniti**

**Se siamo convincenti con i genitori,
Possiamo evitare di fare esami a Luca**

**Giulio invece è troppo piccolo e
si è ammalato subito dopo i 6 mesi;
non dobbiamo aspettare che abbia una meningite,**

**una polmonite,
una sepsi,**

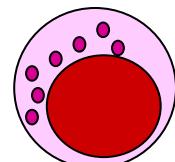
**Dobbiamo fare gli
esami di I livello**



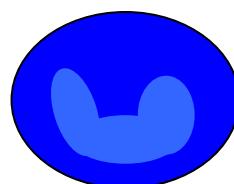
Sistema immunitario

Sistema immunitario
innato

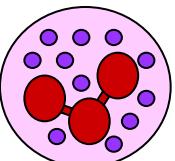
Cellule NK



Monociti



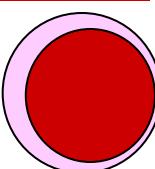
Granulociti



Sistema immunitario
adattativo

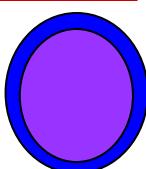
Immunità
cellulo-mediata

Linfociti T



Immunità
umorale

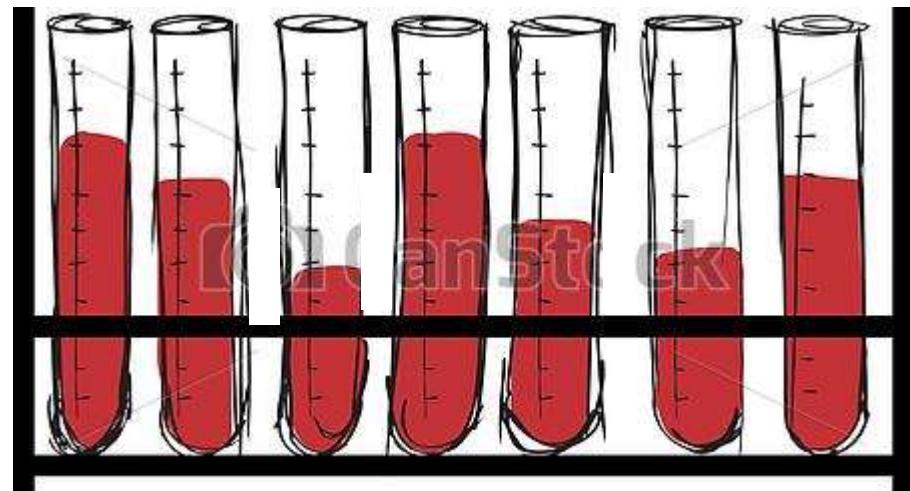
Linfociti B



Gli esami di I livello

Emocromo

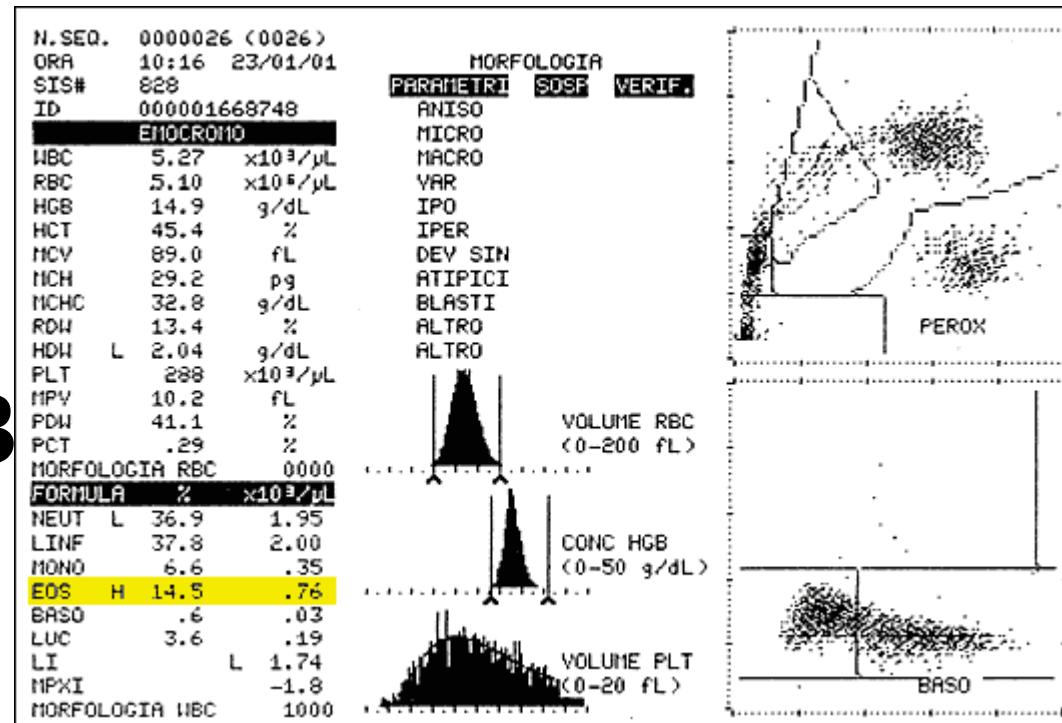
Immunoglobuline



La nostra prima valutazione è numerica....

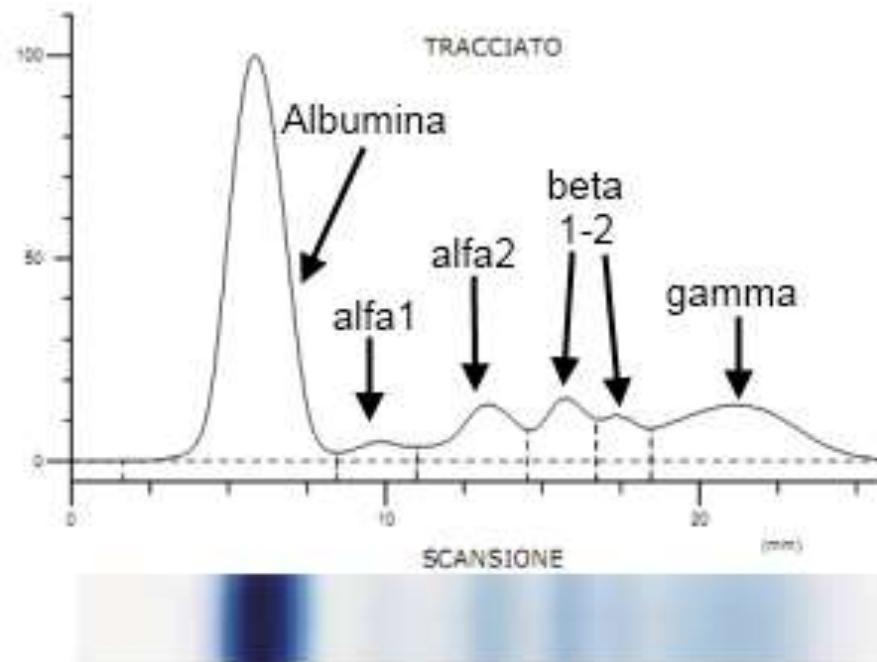
L'emocromo

I neutrofili devono essere $>1500/\text{mm}^3$ (se $< 500/\text{mm}^3$ è neutropenia severa)



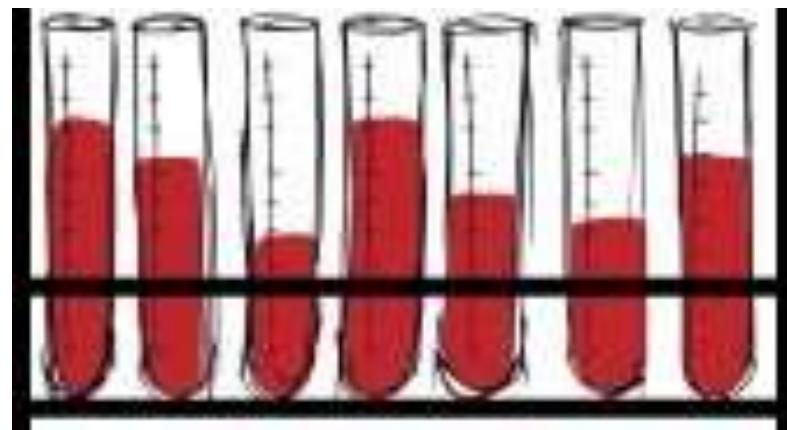
I linfociti devono essere $>1500/\text{mm}^3$

Perché non usiamo il protidogramma per vedere le γ -globuline?



Passiamo agli esami di **II livello**

1) Sottopopolazioni linfocitarie



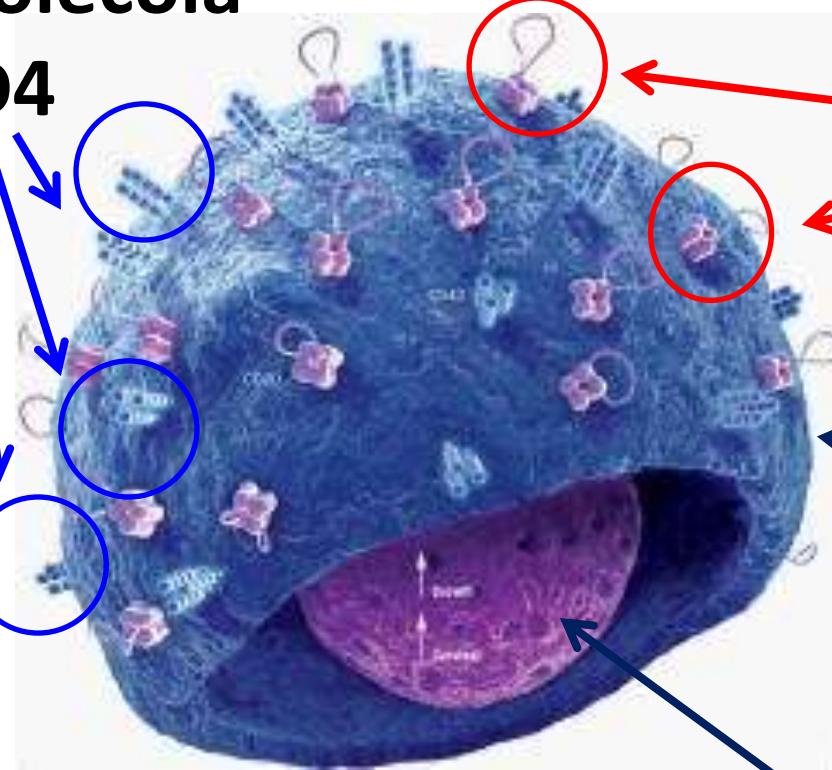
CD3+

Linfociti T totali

Linfociti T CD4 positivi: Perché questo nome?

Molecola

CD4



Molecola CD3

superficie
cellulare

nucleo

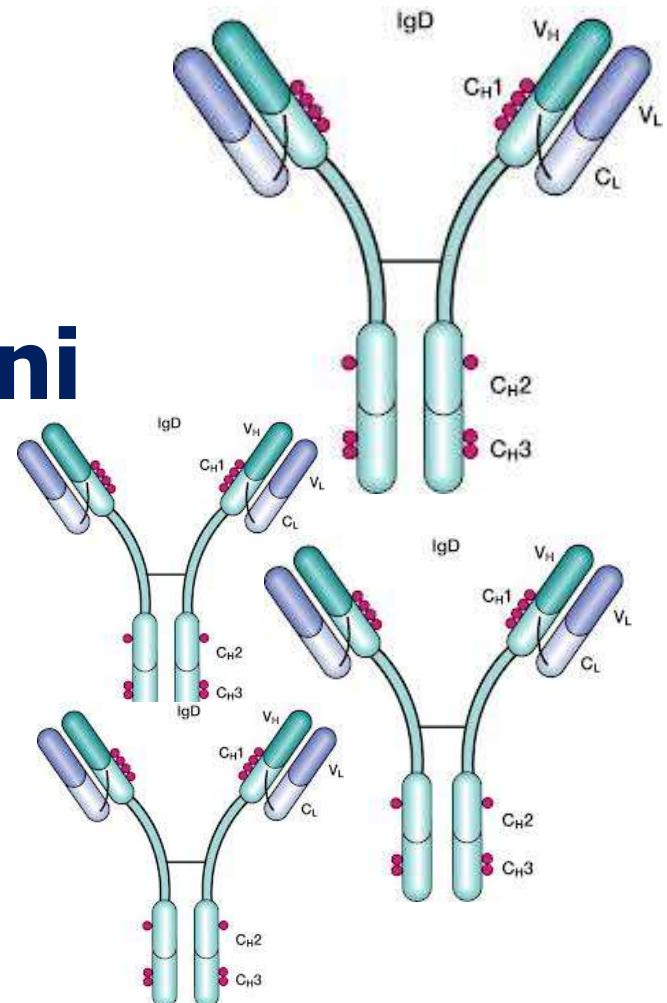
I linfociti CD4 sono caratterizzati dalla presenza sulla superficie di molecole CD3 e CD4
Hanno funzioni peculiari

Qual è la funzione del linfocita B?

1) Produce anticorpi

2) Riconosce gli antigeni

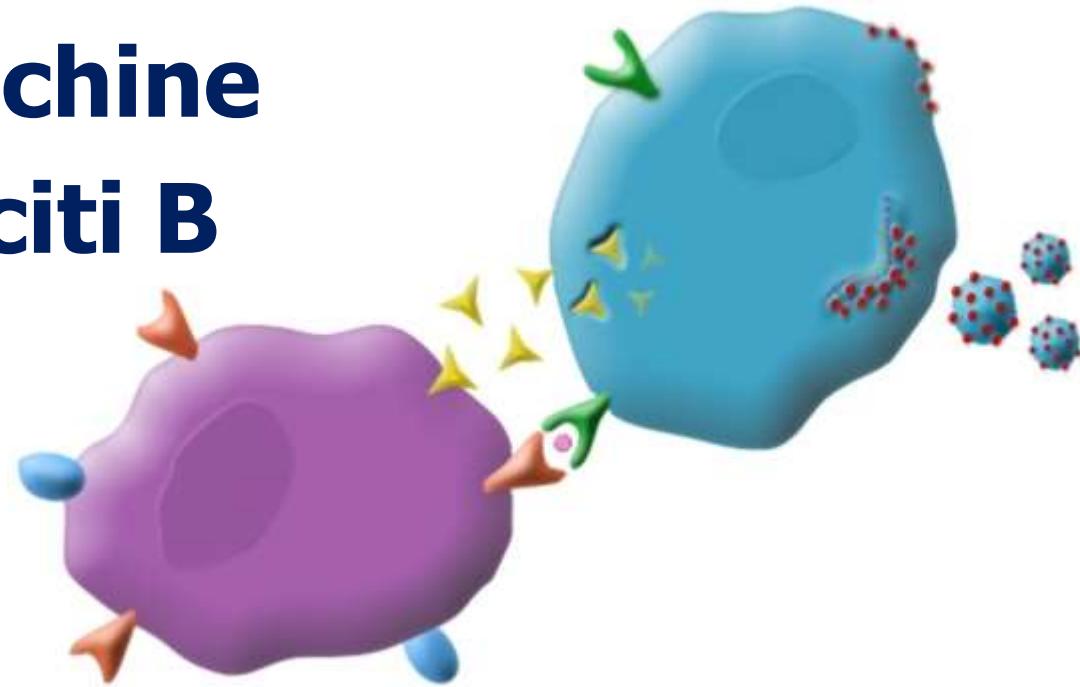
**Il suo ruolo è
fondamentale nella
difesa contro batteri,
capsulati e non capsulati**



Qual è la funzione del linfocita T?

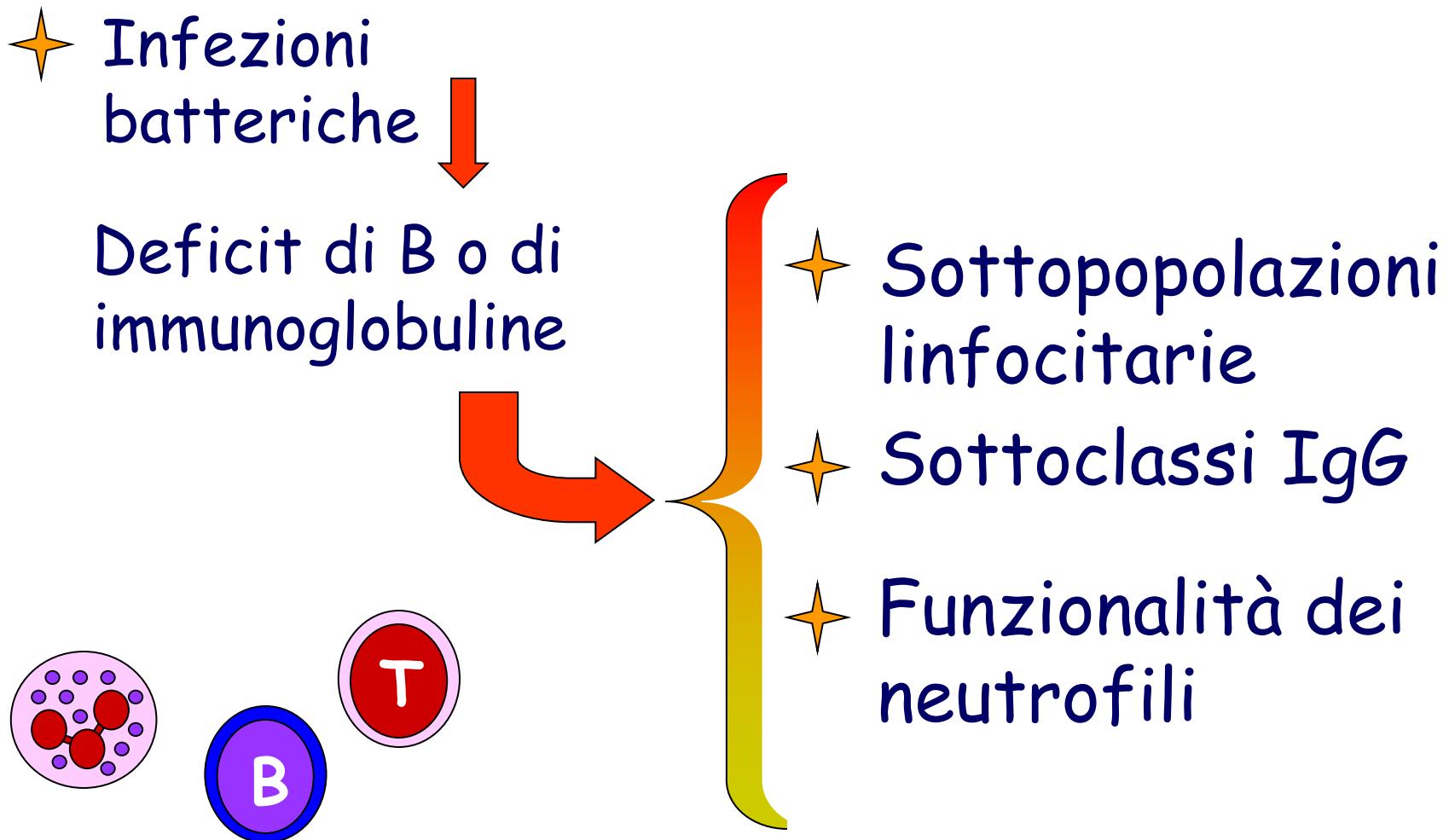
- 1) Produce citochine
- 2) Attiva i linfociti B

Il suo ruolo è fondamentale nella difesa contro virus, funghi, parassiti



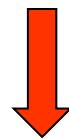
- 3) Ha funzione di memoria
- 4) Ha attività citotossica

Quali esami fare nel sospetto di deficit immunologico?

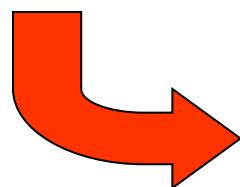


Quali esami fare nel sospetto di deficit immunologico?

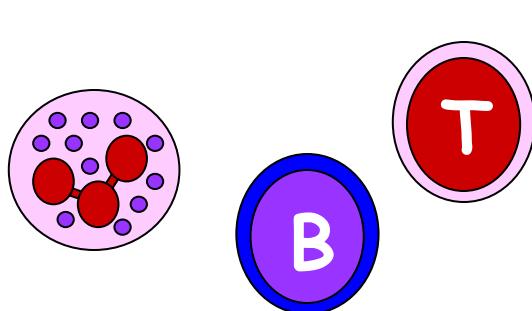
★ Infezioni virali o micotiche



Deficit di T



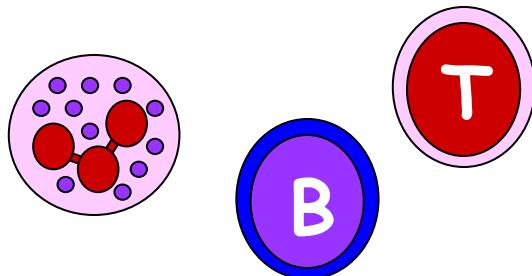
- ★ Sottopopolazioni linfocitarie
- ★ Funzionalità linfocitaria



Quali esami fare nel sospetto di deficit immunologico?

★ Infezioni ascessuali

- Deficit neutrofili
- Iper IgE

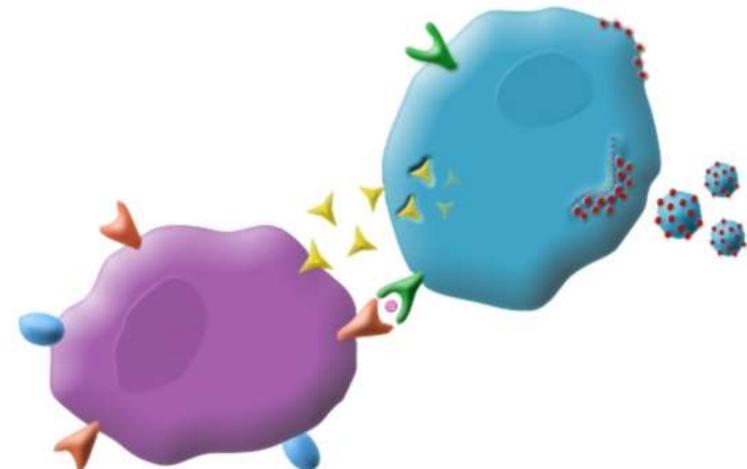


I linfociti T e B hanno anche funzioni regolatorie

T reg B reg

Se i linfociti T e/o B non funzionano,
anche la loro attività regolatoria
è alterata.

**Manifestazioni autoimmuni
possono accompagnarsi
all'immunodeficienza**



Niccolo' 6 mm

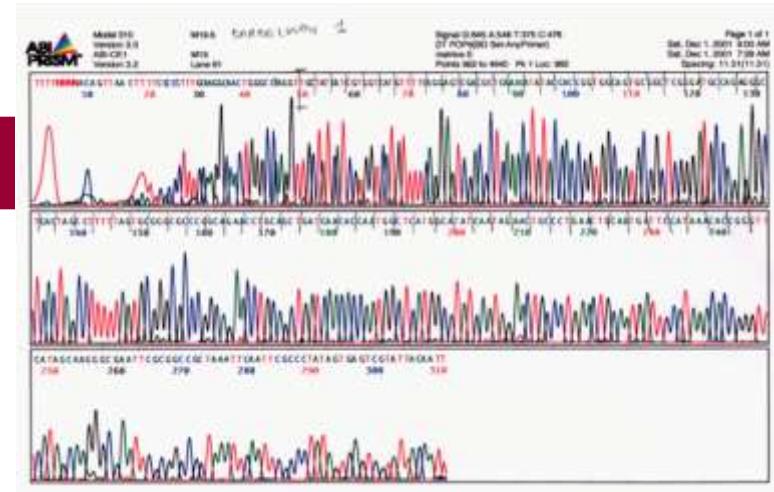
Sottopopolazioni
linfocitarie (%)

CD3	88
CD4	53
CD8	30
CD19	0
CD16-5612	

(VN=6-25)

Ipotesi diagnostica
malattia di Bruton
(a- γ -globulinemia congenita
X-linked o XLA)

Conferma genetica:
mutazione btk



Claudio

9 mesi



-
- ★ 2 BP batteriche negli ultimi 2 mesi
 - ★ rinorrea cronica
 - Emocromo: nella norma
 - Ig frazionate: IgG = 130 (mg/dl)
 IgA <6
 IgM 14

Sottopopolazioni infocitarie (%)

CD3 60

CD4 42

CD8 24

CD19 22
(VN=6-25)

CD16-56 14

Ho fatto gli esami...
perché si è ammalato
molte volte
e ho trovato i CD4
bassi



Sarà un deficit
immunitario?

Luca, 3 anni

→ È stato sempre bene fino a 3 anni

→ A 3 anni inizia asilo. Da allora:

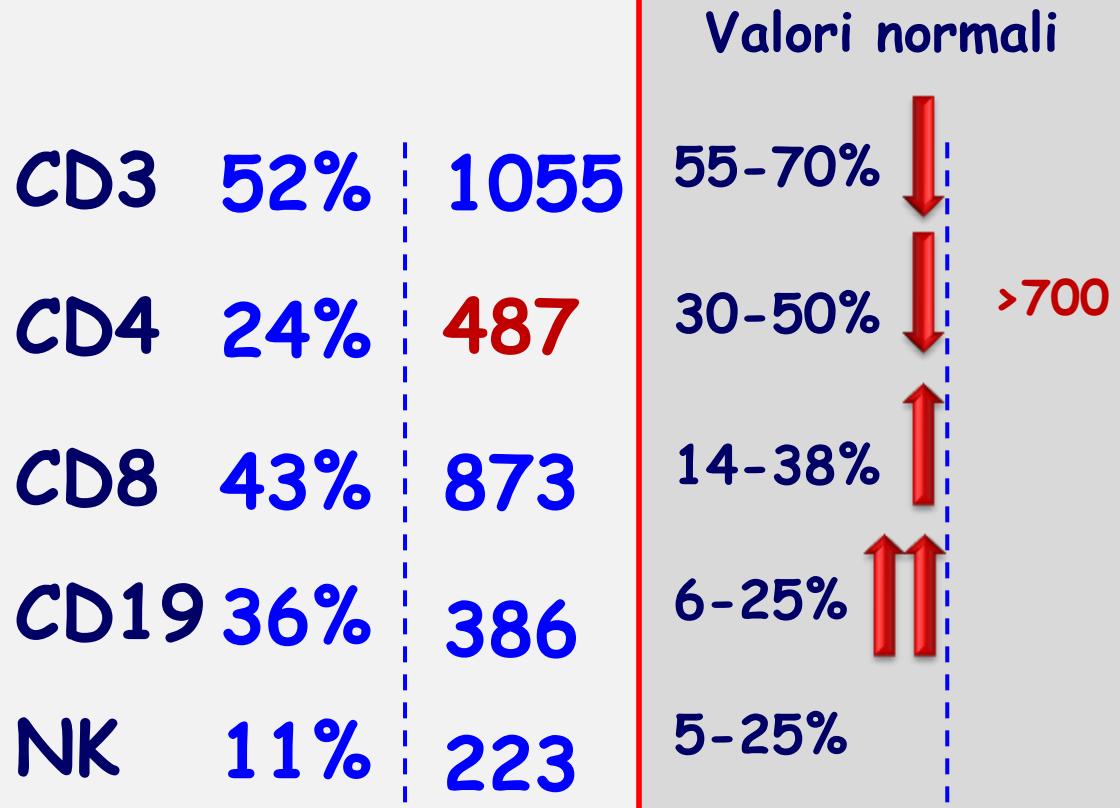
Infezioni recidivanti delle alte vie respiratorie (1 al mese) con febbre

Mai BP, mai otiti, per lo più riniti

→ Assenze dall'asilo: 15 gg/mese

→ Accrescimento persiste regolare





I linfociti CD4 si riducono durante le infezioni
Possono restare ridotti per mesi nelle IRR

I linfociti B (produttori di anticorpi) aumentano durante le infezioni
Possono restare aumentati per mesi nelle IRR

Quali sono le alterazioni più frequenti nelle sottopopolazioni linfocitarie?

★ **Incremento dei linfociti B**

- Può essere una normale risposta post-infettiva
 - ➡ Non effettuare mai lo studio durante un episodio infettivo ! !

★ **Riduzione dei CD4**

Inversione del rapporto CD4/CD8

- Conseguenza e non causa di infezioni ricorrenti
 - ➡ Ripetere l'esame a distanza (2-3 mesi) dall'ultimo episodio infettivo

AP, femmina, anamnesi ndn

11 mesi:

Ricovero per polmonite

Non leucocitosi

Non neutrofilia

Rx: flogosi interstiziale

} BP virale

Sfebrata, dimessa con tosse

15 mesi:

2 gg fa vaccino MPRV,
sonnolenza, febbre, iporeattiva



Mai cessata la tosse

Esami: non leucocitosi, non neutrofilia

Ricerca su liquor:
No MPRV
Enterovirus (positivo in PCR)



Recupero neurologico non rapido (7gg)
ma completo

Durante il recupero il quadro respiratorio è altalenante, **momenti di franco distress respiratorio**

Esami immunologici I livello

Emocromo: GB 6900

- Linfociti: 51% 3519/mm³
- Neutrofili: 40%
- RBC,PLT: OK

Immunoglobuline: ndn

- IgG: 1170 mg/dl
- IgA: 76 mg/dl
- IgM: 82 mg/dl

Esami immunologici II livello

Sottopopolazioni linfocitarie

CD3 (T) : 52% (vn: 55-80)

- CD4: 14 % val.ass= 493/mm³
- CD8: 35% (vn: 14-38)

- CD19 (B): 39% (vn: 6-25)
- CD3-16+56+: 8% (vn: 5-25)
(NK)

Lavaggio broncoalveolare:

Polmonite da CMV

Choose
additional filters

Display Settings ▾

Summary, 20 per page, Sorted by Recen

Text
available...

Abstract
available

Free full text
available

Full text

BMT

Publication
dates

5 years

10 years

Custom range...

Species

Humans

Other A...

Article
types

Clinical Trial

Meta-Analysis

Randomized
Controlled Trial

Review

Systematic
Reviews

more ...

BMT

Language...

English

more ...

Clear all

Choose
addition

HIV

more ...

Clear all

Choose
addition

BMT

more ...

Clear all

Choose
addition

BMT

more ...

Clear all

Choose
addition

SCID

more ...

Clear all

Choose
addition

BMT

review of the litera
Helnold A, Hanebe
Grell J, Möller FM.
Infection. 2010 Dec;38(6):491-6. Epub 2010 Oct 28. Review.
PMID: 20981468 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

Related citations

[Outcome of pediatric renal transplantation](#)

7. Sinha A, Hart P, Gulerta S, Gulati A, Dirlam S, Srivastava RN, Bagga A.
Pediatr Transplant. 2010 Nov;14(7):836-43. doi: 10.1002/pct.20346. Epub 2010 Dec 10. PMID: 21046517 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

Related citations

[Pediatric HIVQUAL-T: measuring pediatric HIV care in Thailand](#)

2. Lolekhina R, Chunwimaleung S, H Leawsookpook P, Prasitsuebsai W, Falkratok W, Pattanasin S, Agins JT. Comm J Qual Patent Saf. 2010 Dec; PMID: 21222356 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

Related citations

[The role of cytomegalovirus infection in bone marrow transplant recipients with viral drug resistance](#)

3. Arellano-Galindo J, Vazquez-Mer Velazquez-Guadarrama N, Mikele Acosta-Vazquez F, Emma MG, B Pediatr Transplant. 2011 Feb;15(1):103-304. Epub 2010 Dec 14. PMID: 21195305 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

Related citations

[Prevalence and outcome of cyto pneumonias in relation to human infection](#)

Zampoli M, Morrow B, Hslao NY, Pediatr Infect Dis J. 2011 May;30(5):413-418. PMID: 21505691 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

Related citations

[Cord blood transplantation in children with severe aplastic anemia](#)

Jiang TH, Huang IA, Chen SH, Y J Pediatr Hemato Oncol. 2011 Jan;33(1):1-6. PMID: 21098620 [PubMed - Indexed for MEDLINE]

Related citations

[BMT](#)

more ...

Clear all

Choose addition

Tum.

more ...

Clear all

Choose addition

I.D.II

more ...

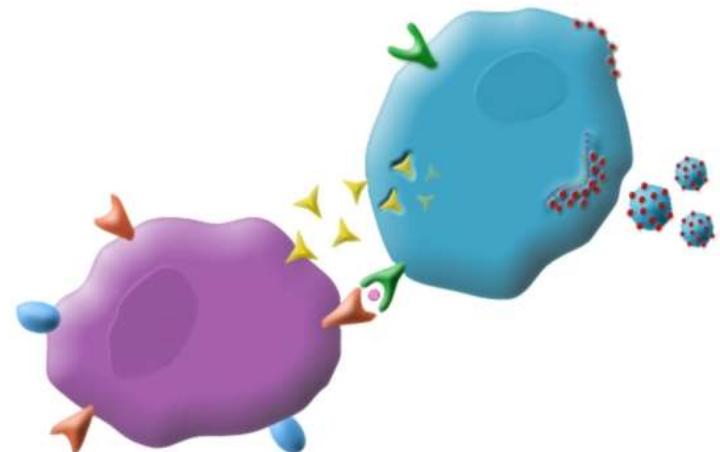
Clear all

Choose addition

BMT

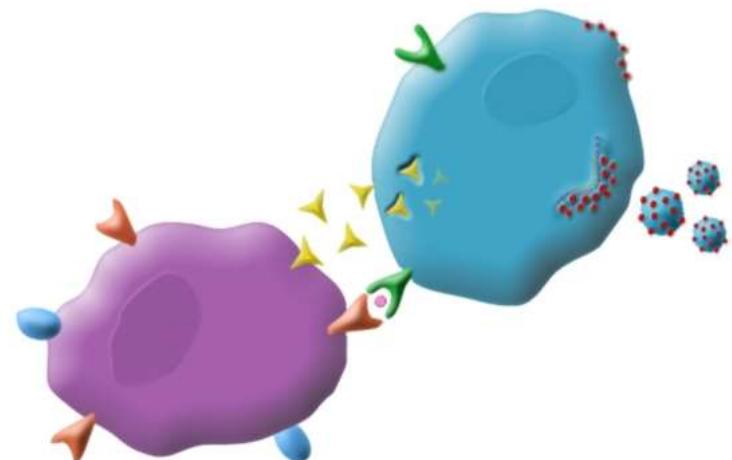
more ...

**La normalità di esami di I livello
ci mette tranquilli davanti ad una
clinica tipica di IRR (infezioni
frequenti ma lievi)**



Se gli esami di primo livello sono normali ma le infezioni sono gravi devo fare esami di secondo livello.

Se la clinica è importante, neppure la loro normalità mi tranquillizza



c.azzari @meyer.it
c.canessa @meyer.it
f.lippi @meyer.it



Division of Pediatric Immunology
University of Florence and A.Meyer Children's Hospital
Jeffrey Modell Center for Immunodeficiencies

