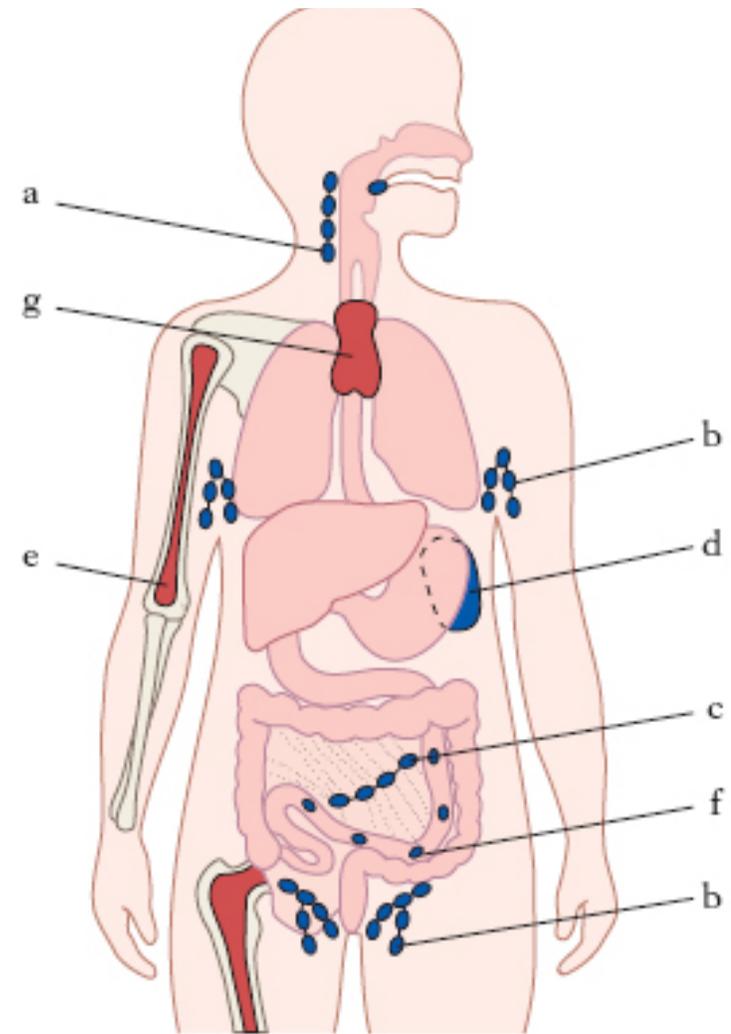


Immunologia

Patologie dei Globuli Bianchi



-  organi linfatici primari
-  organi linfatici secondari

Lymphocytes

CD8 T Cell

B Cell

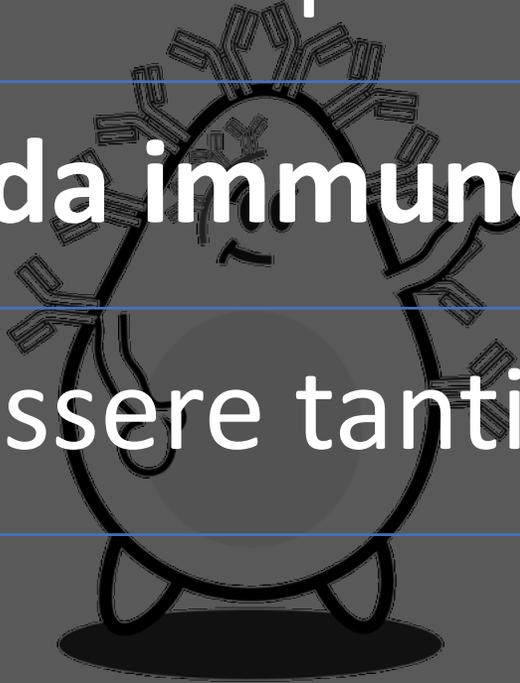
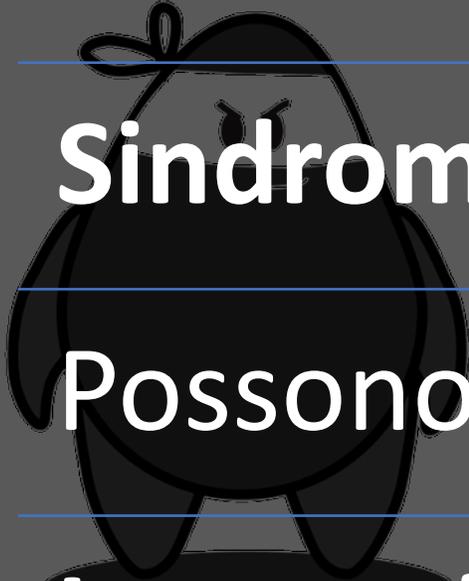
Regulatory T Cell

CD4 T Cell

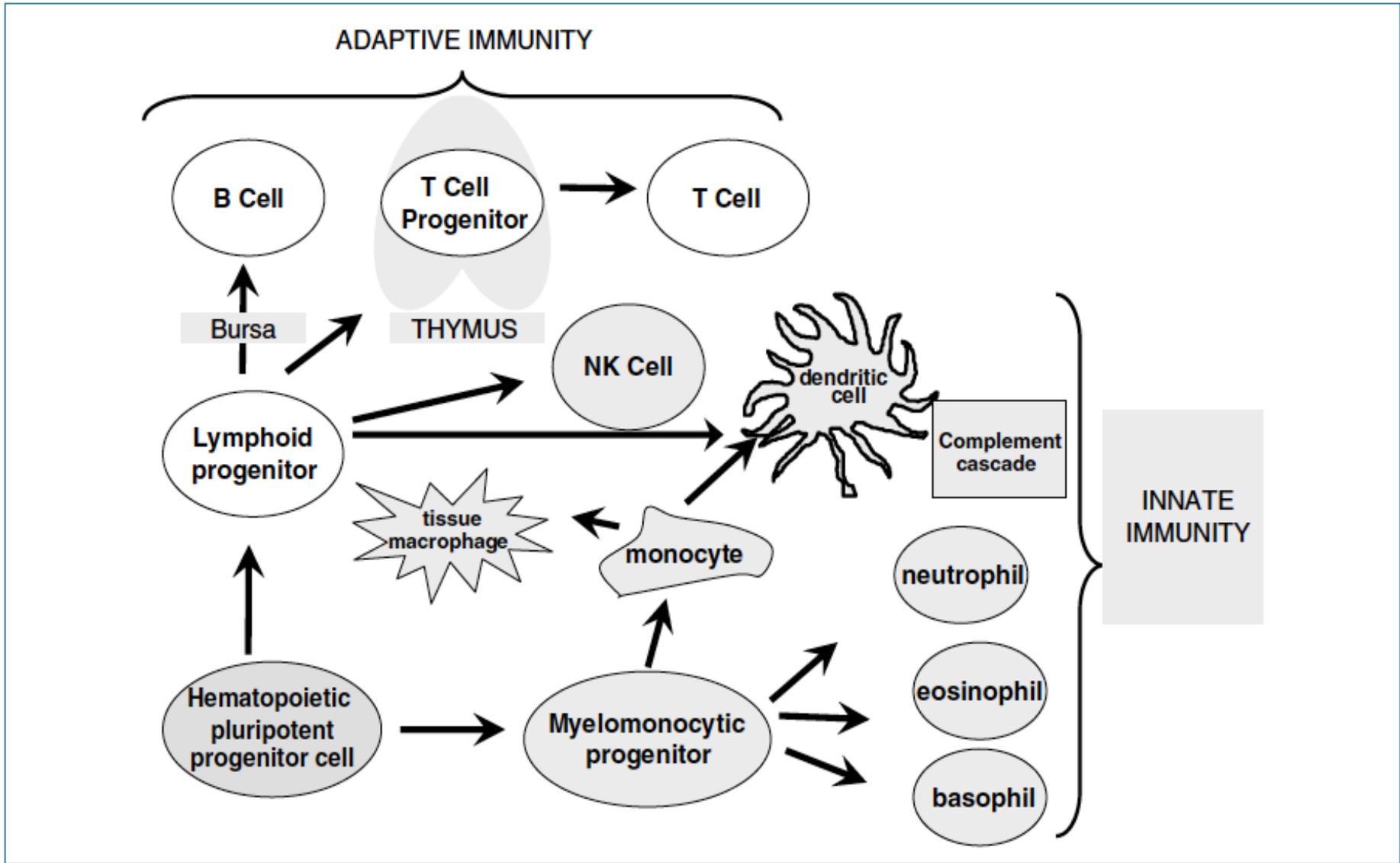
Possono essere pochi o difettosi... Dove?

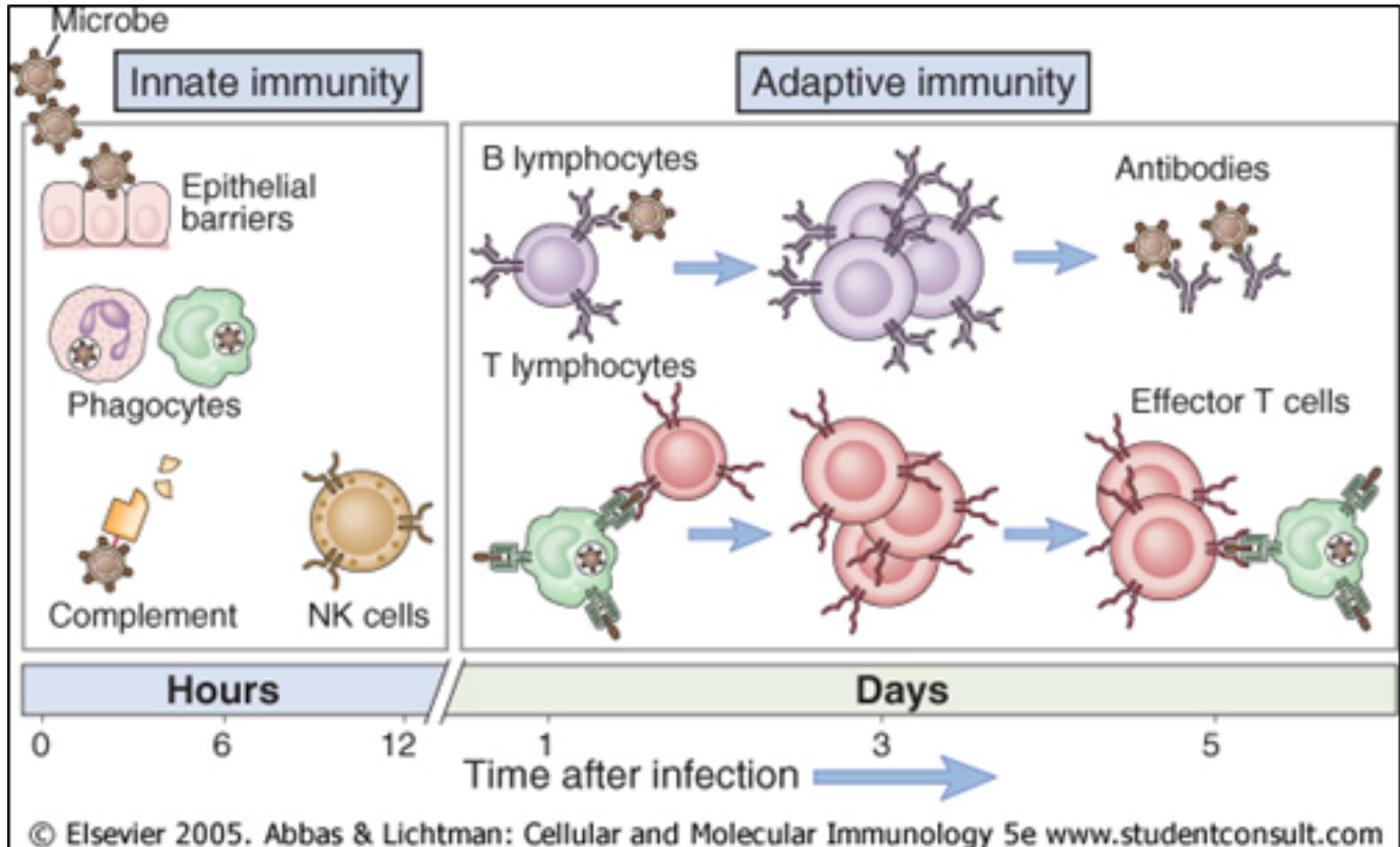
Sindromi da immunodeficienza primitiva

Possono essere tanti... troppi! Dove?



Leucemie





I don't know what I wanna be when I grow up



Stem cell

I just knew.. Like I was born to Be

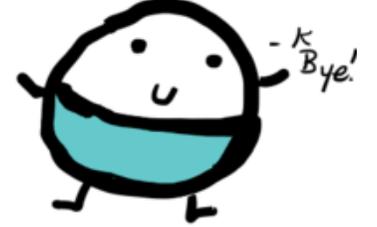


B lymphocyte

I think I'll stay here in the bone marrow

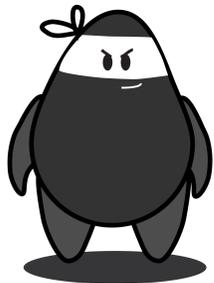


I'm going to the thymus!

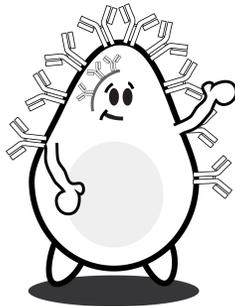


Lymphocytes

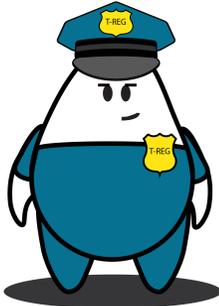
CD8 T Cell



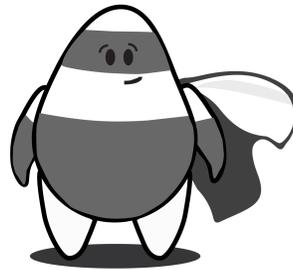
B Cell



Regulatory T Cell

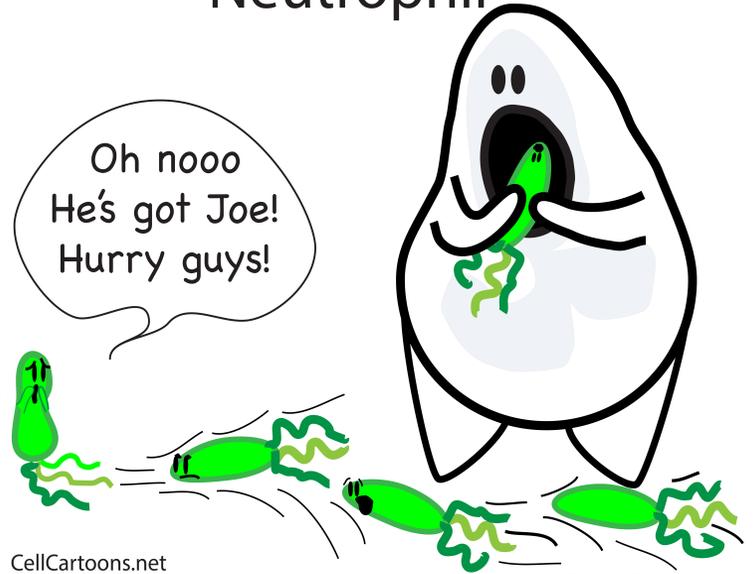


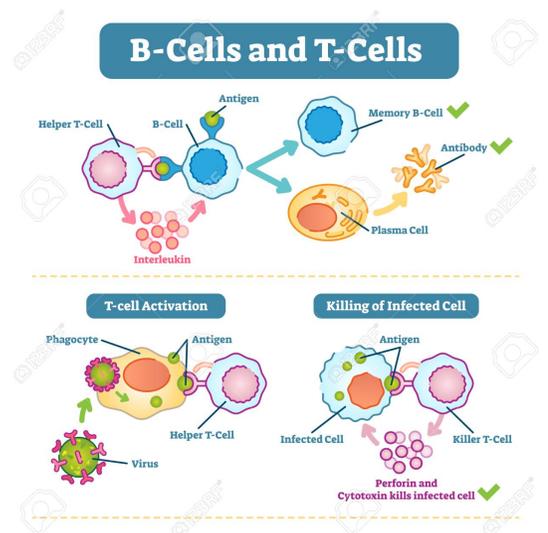
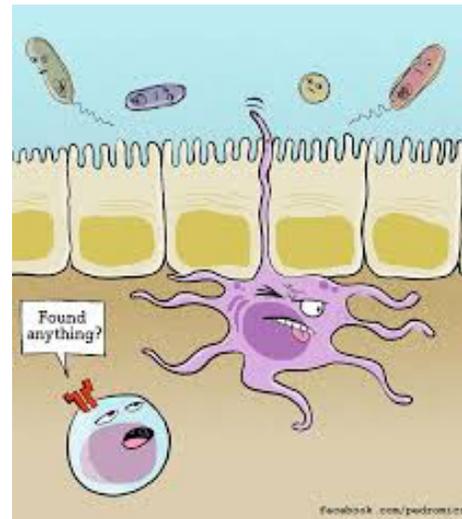
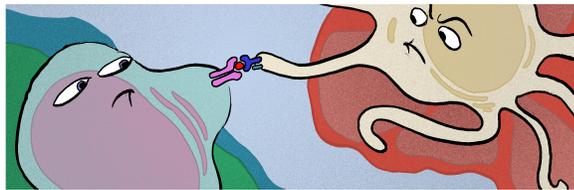
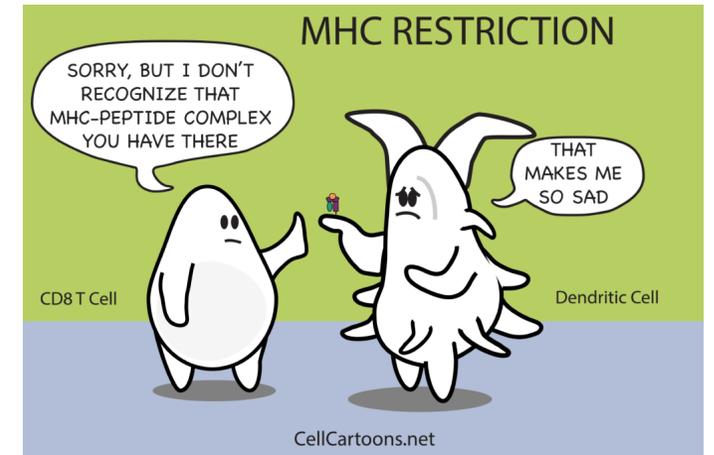
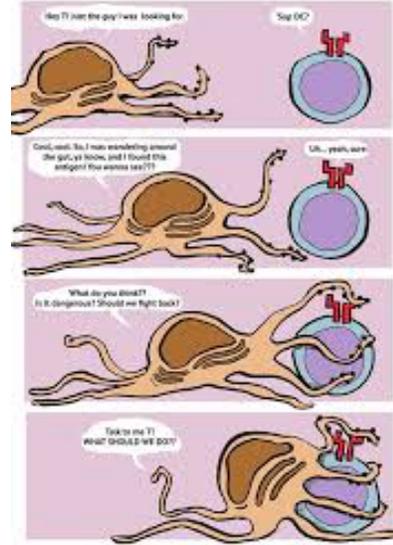
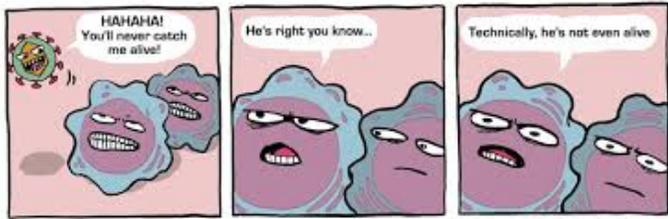
CD4 T Cell

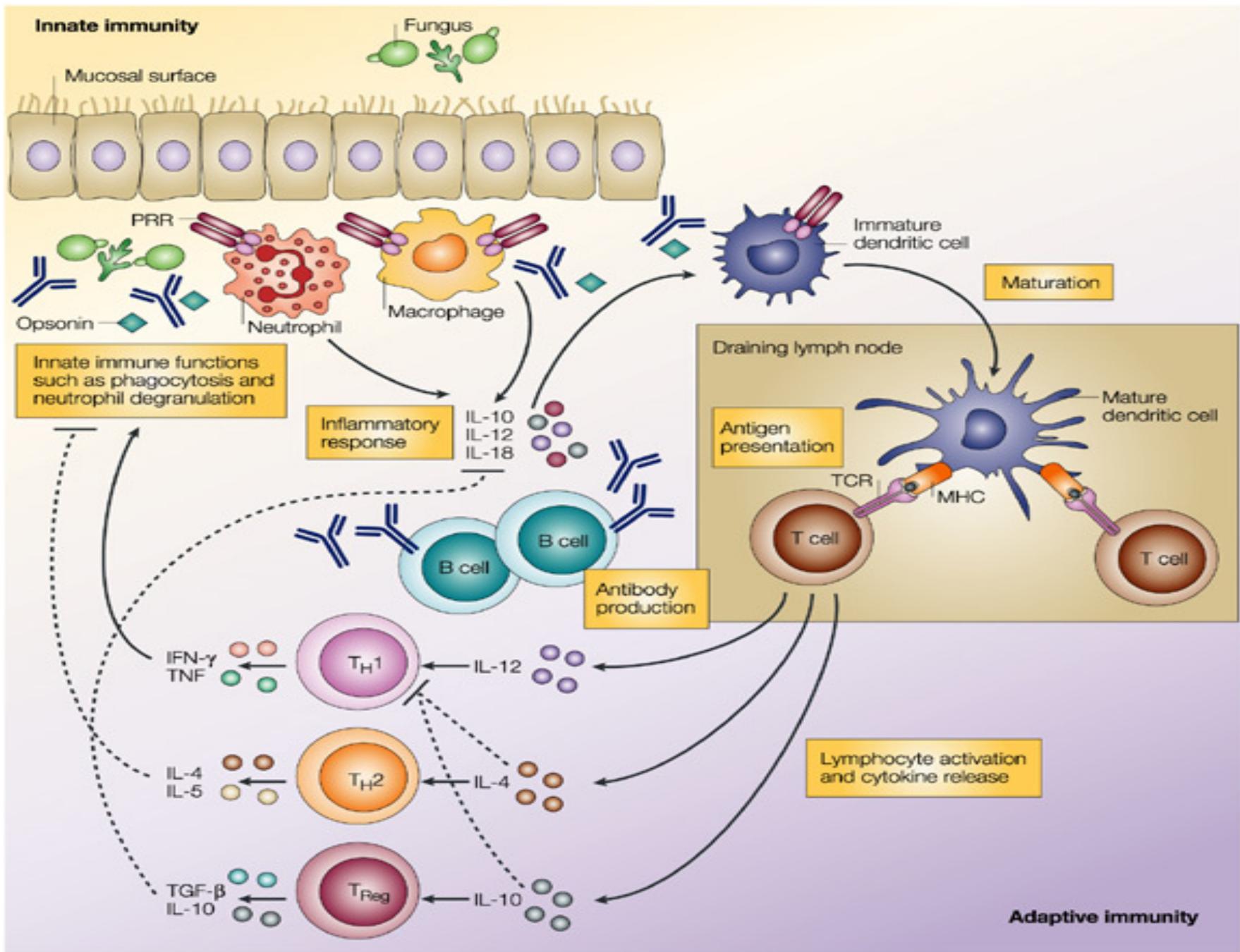


Neutrophil

Oh nooo He's got Joe! Hurry guys!



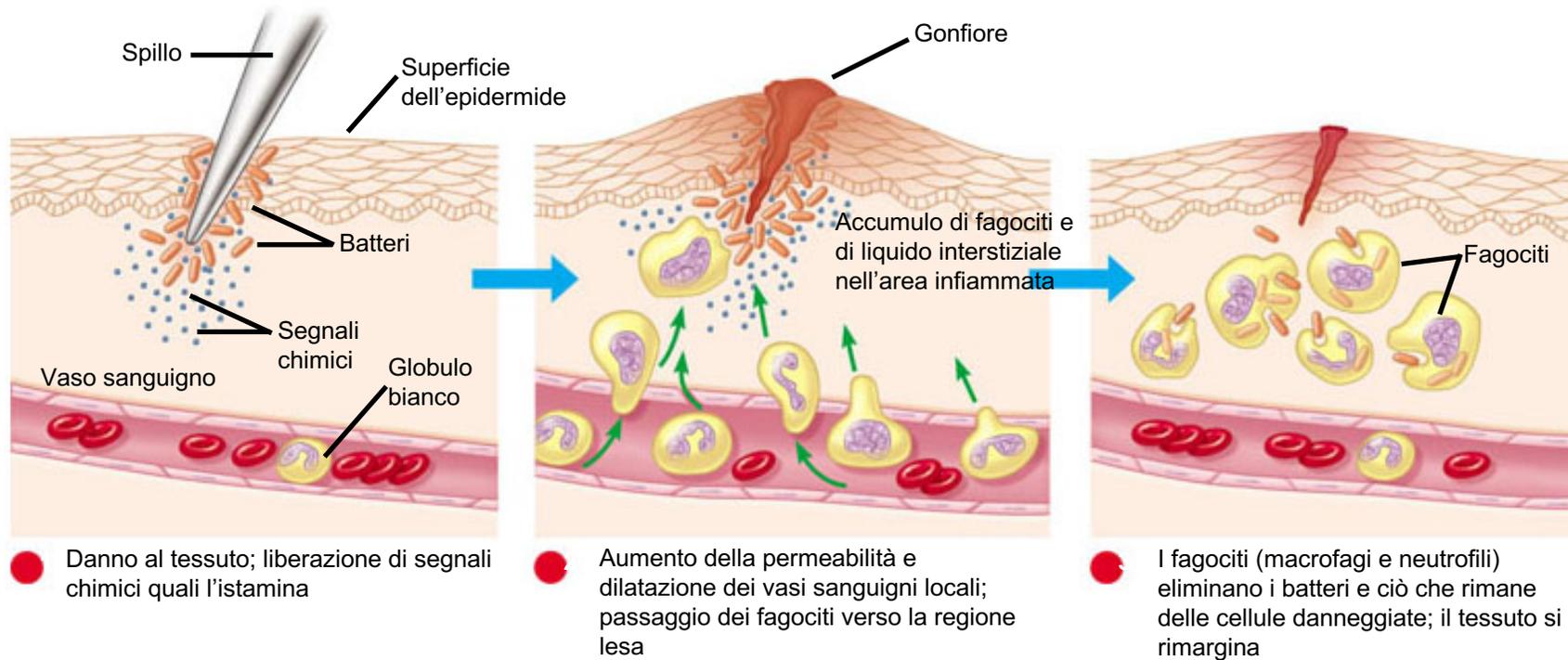




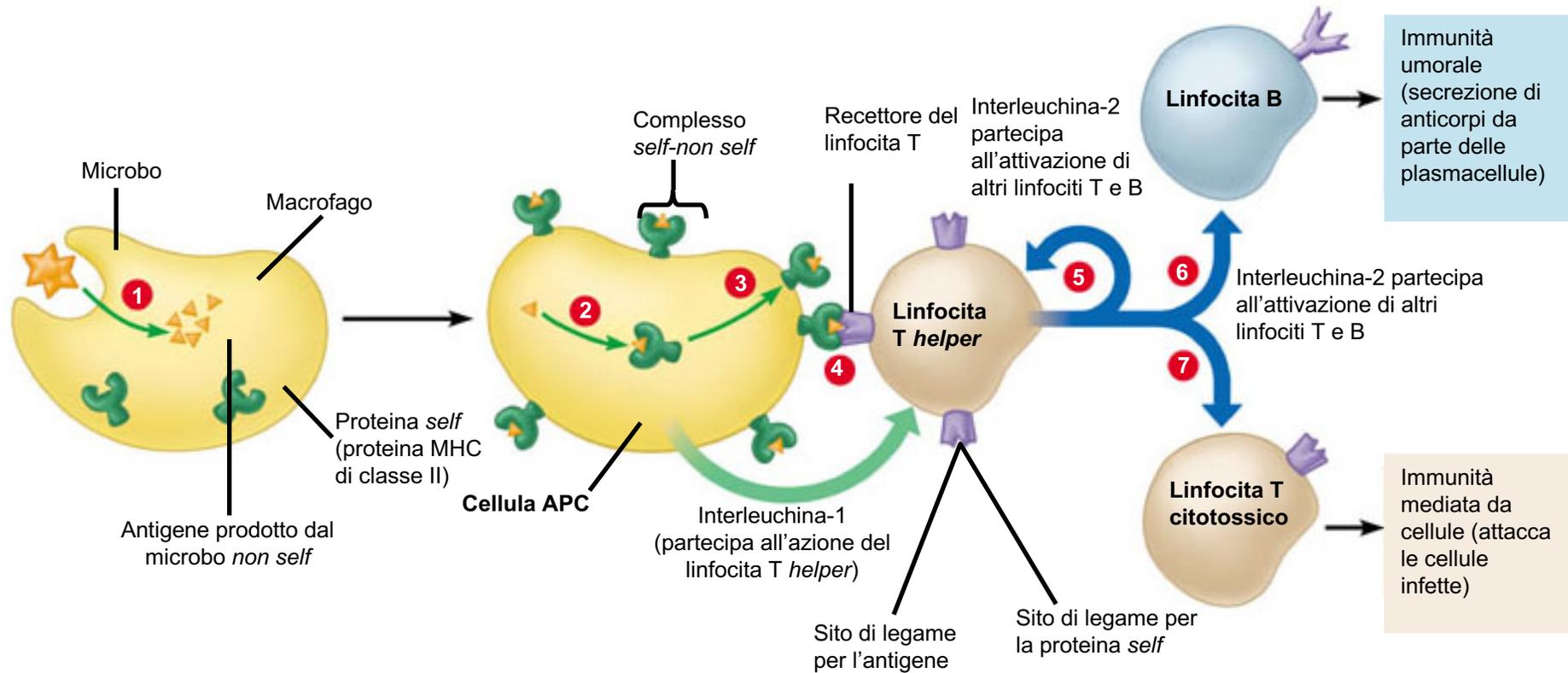
| ETÀ | LEUCOCITI TOT (10 ³ /mm ³) | | NEUTROFILI (10 ³ /mm ³) | | | LINFOCITI (10 ³ /mm ³) | | | MONOCITI (10 ³ /mm ³) | | EOSINOFILI (10 ³ /mm ³) | |
|-------------|--|-------------|---|------------|----|--|------------|----|---|---|---|---|
| | MEDIA | (RANGE) | MEDIA | (RANGE) | % | MEDIA | (RANGE) | % | MEDIA | % | MEDIA | % |
| Nascita | 18,1 | (9,0-30,0) | 11,0 | (6,0-26,0) | 61 | 5,5 | (2,0-11,0) | 31 | 1,1 | 6 | 0,4 | 2 |
| 12 ore | 22,8 | (13,0-38,0) | 15,5 | (6,0-28,0) | 68 | 5,5 | (2,0-11,0) | 24 | 1,2 | 5 | 0,5 | 2 |
| 24 ore | 18,9 | (9,4-34,0) | 11,5 | (5,0-21,0) | 61 | 5,8 | (2,0-11,5) | 31 | 1,1 | 6 | 0,5 | 2 |
| 1 settimana | 12,2 | (5,0-21,0) | 5,5 | (1,5-10,0) | 45 | 5,0 | (2,0-17,0) | 41 | 1,1 | 9 | 0,5 | 4 |
| 2 settimane | 11,4 | (5,0-20,0) | 4,5 | (1,0-9,5) | 40 | 5,5 | (2,0-17,0) | 48 | 1,0 | 9 | 0,4 | 3 |
| 1 mese | 10,8 | (5,0-19,5) | 3,8 | (1,0-9,0) | 35 | 6,8 | (2,5-16,5) | 56 | 0,7 | 7 | 0,3 | 3 |
| 6 mesi | 11,9 | (6,0-17,5) | 3,8 | (1,0-8,5) | 32 | 7,3 | (4,0-13,5) | 61 | 0,6 | 5 | 0,3 | 3 |
| 1 anno | 11,4 | (6,0-17,5) | 3,5 | (1,5-8,5) | 31 | 7,0 | (4,0-10,5) | 61 | 0,6 | 5 | 0,3 | 3 |
| 2 anni | 10,6 | (6,0-17,0) | 3,5 | (1,5-8,5) | 33 | 6,3 | (3,0-9,5) | 59 | 0,5 | 5 | 0,3 | 3 |
| 4 anni | 9,1 | (5,5-15,5) | 3,8 | (1,5-8,5) | 42 | 4,5 | (2,0-8,0) | 50 | 0,5 | 5 | 0,3 | 3 |
| 6 anni | 8,5 | (5,0-14,5) | 4,3 | (1,5-8,0) | 51 | 3,5 | (1,5-7,0) | 42 | 0,4 | 5 | 0,2 | 3 |
| 8 anni | 8,3 | (4,5-13,5) | 4,4 | (1,5-8,0) | 53 | 3,3 | (1,5-6,8) | 39 | 0,4 | 4 | 0,2 | 2 |
| 10 anni | 8,1 | (4,5-13,5) | 4,4 | (1,8-8,0) | 54 | 3,1 | (1,5-6,5) | 38 | 0,4 | 4 | 0,2 | 2 |
| 16 anni | 7,8 | (4,5-13,0) | 4,4 | (1,8-8,0) | 57 | 2,8 | (1,2-5,2) | 35 | 0,4 | 5 | 0,2 | 3 |
| 21 anni | 7,4 | (4,5-11,0) | 4,4 | (1,8-7,7) | 59 | 2,5 | (1,0-4,8) | 34 | 0,3 | 4 | 0,2 | 3 |

Tratto da: Rudolph, A.M., Pediatrics, Appleton Century Crofts, New York 1991

La **risposta infiammatoria** costituisce il nostro principale sistema di difesa innato ed è innescata da qualsiasi danno ai tessuti

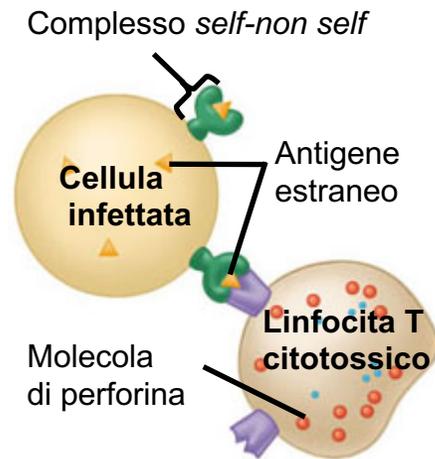


Attivazione di un linfocita T *helper* e suo ruolo nell'immunità

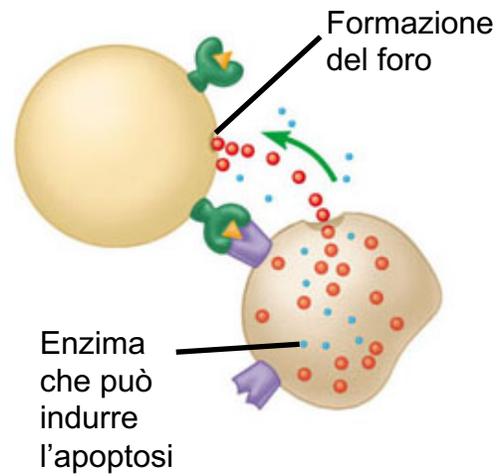


I linfociti T citotossici uccidono le cellule infette

1 Il linfocita T citotossico si lega alla cellula infettata



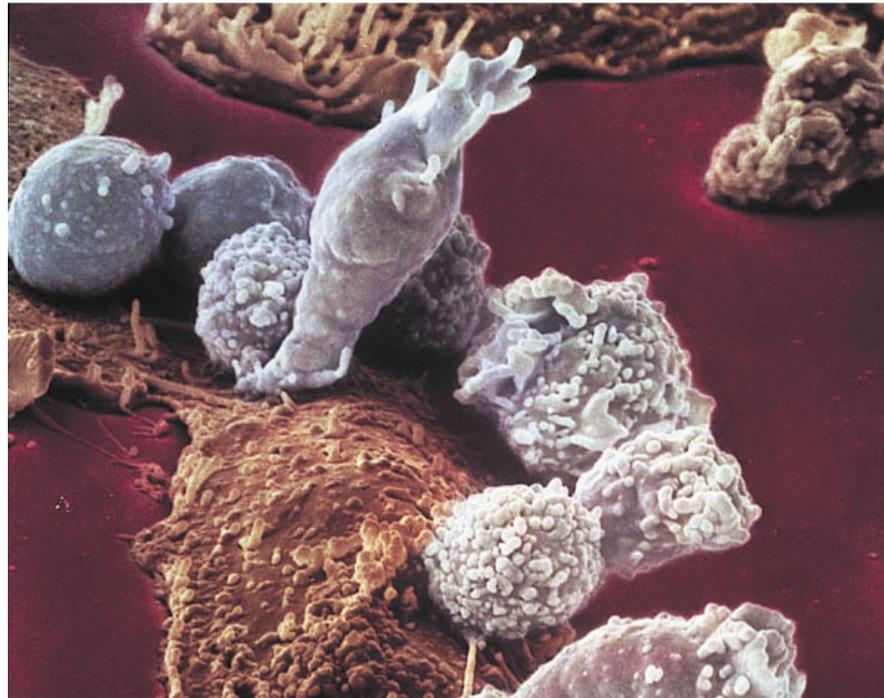
2 La perforina produce fori nella membrana della cellula infettata



3 Lisi della cellula infettata

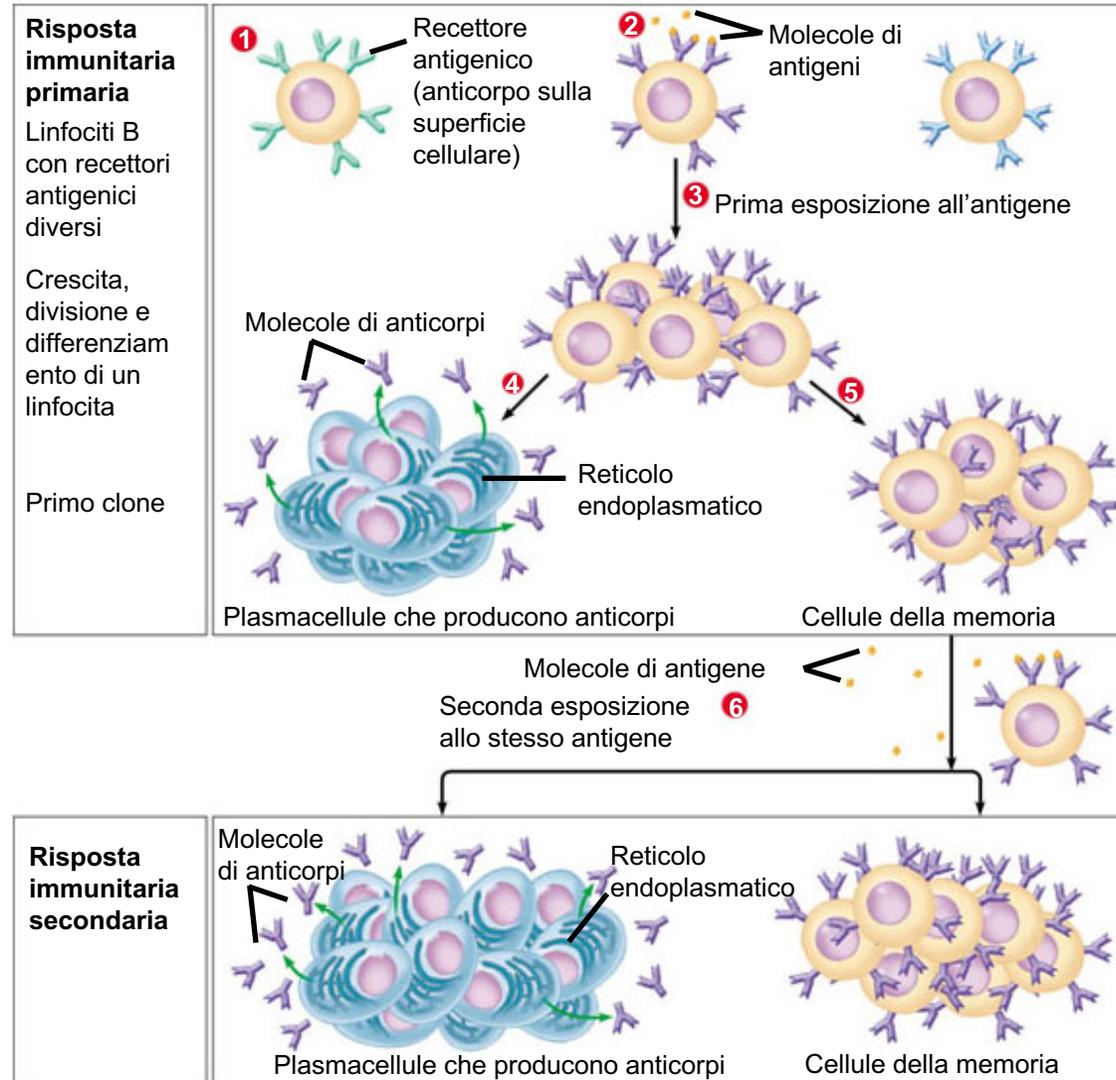


I linfociti T citotossici possono difendere l'organismo dai tumori maligni nello stesso modo in cui lo difendono dai microbi

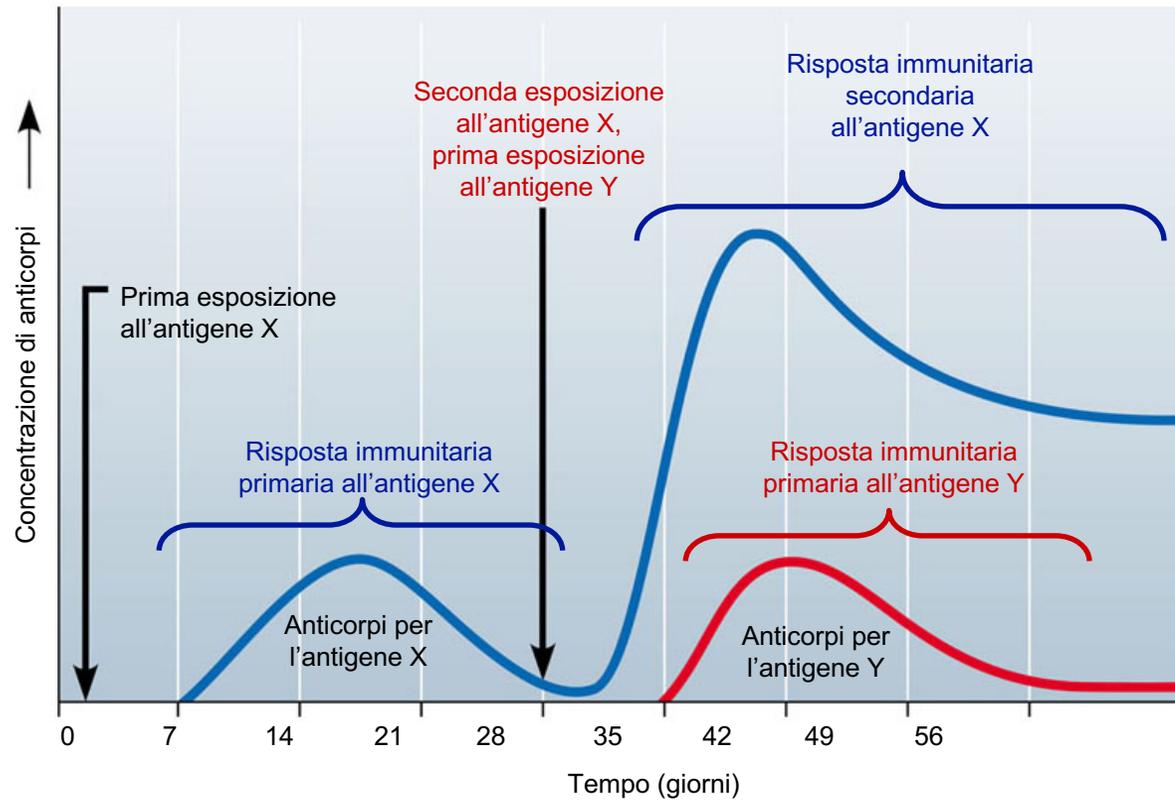


Colonizzata SEM 4370X

Risposta immunitaria umorale



La risposta immunitaria secondaria avviene più velocemente delle risposta immunitaria primaria

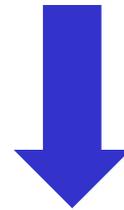


Un funzionamento scorretto del sistema immunitario può provocare disturbi e malattie

- Le **malattie autoimmuni** insorgono quando il sistema immunitario «fa confusione» e reagisce contro le molecole del proprio corpo.
- Le persone affette da **malattie da immunodeficienza** sono prive di uno o più componenti del sistema immunitario.
- Un lieve indebolimento del sistema immunitario può derivare anche da stress fisici ed emotivi.
- Le allergie sono causate da una sensibilità anomala ad antigeni presenti nel nostro ambiente, chiamati **allergeni**.

**Un deficit a carico del SI può portare
ad un'augmentata suscettibilità alle infezioni
ed ai tumori**

**Sono molto eterogenee
sintomatologia lieve → morte l'individuo**



Risposta innata

Risposta specifica

Sindromi da Immunodeficienza Primitiva

Le immunodeficienze primitive classiche (PID) sono malattie congenite relativamente rare, circa 1: 500-1: 500.000 nella popolazione generale.

Sebbene molte PID si presentano nell'infanzia, l'immunodeficienza variabile comune (CVID), ha un picco di insorgenza nella seconda e nella terza decade di vita

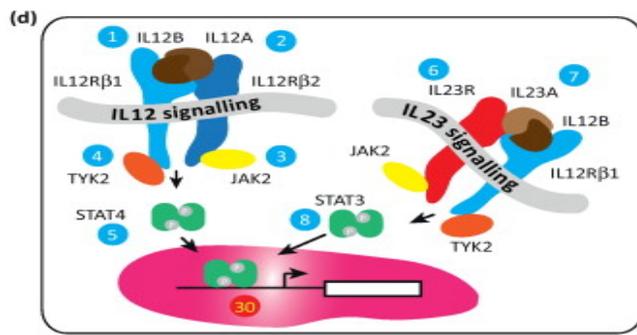
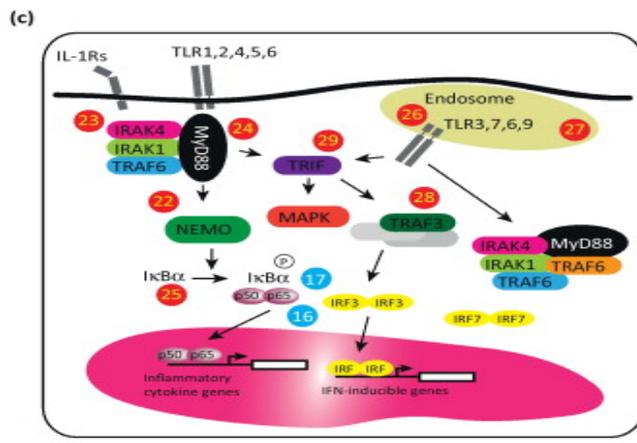
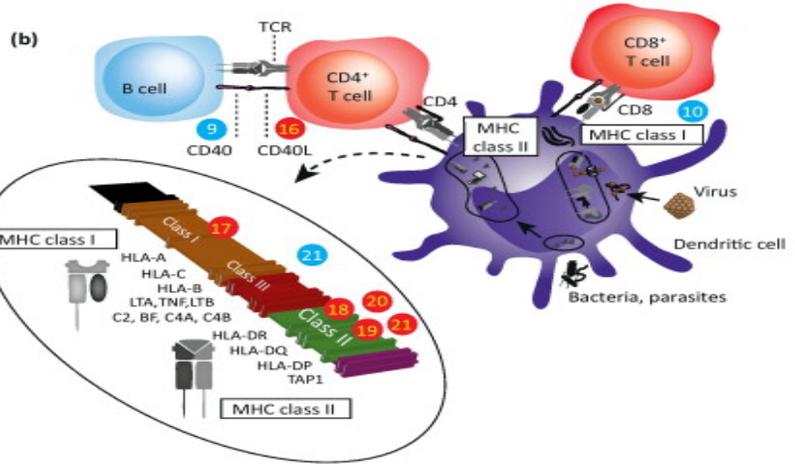
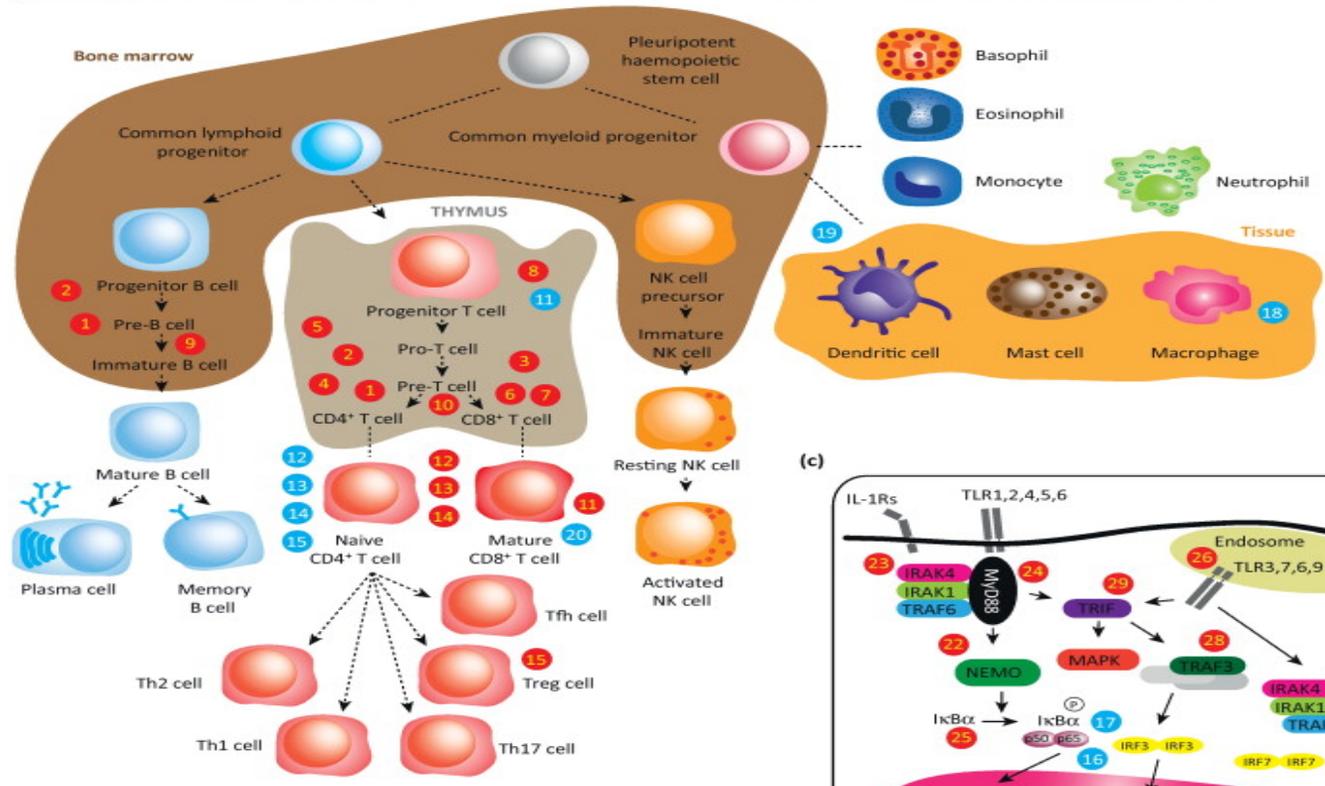
La diagnosi precoce di PID, prima che gravi infezioni abbiano compromesso le condizioni generali del paziente, è importante per la prognosi del probando e per la consulenza genetica tempestiva della sua famiglia

PID

In base alle caratteristiche *immunofenotipiche* (**linfociti T, B, NK polimorfonucleati**, etc), della patogenesi e delle alterazioni nei singoli geni che le determinano, le **PID** vengono classificate in:

- **Immunodeficienze** combinate con alterazioni sia dei **linfociti B** (*immunità umorale*) **che T** (*immunità cellulare*);
- **Immunodeficienze** combinate con sintomi associati o nel contesto di sindromi ben caratterizzate
- Difetti prevalentemente **anticorpali**
- **Malattie da immuno-disregolazione**
- Difetti dei **fagociti**
- Difetti dell'**immunità innata e intrinseca**
- **Malattie auto-infiammatorie** con **immunodeficit**
- Difetti del **complemento**

(a) Adaptive immunity Innate immunity



Quali sono i segni di PID?

Infezioni

Ritardo di crescita

Autoimmunità

Linfoproliferazione/Neoplasie

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.

- 

1 Four or more new ear infections within one year.
- 

2 Two or more serious sinus infections within one year.
- 

3 Two or more months on antibiotics with little effect.
- 

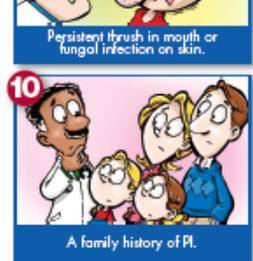
4 Two or more pneumonias within one year.
- 

5 Failure of an infant to gain weight or grow normally.
- 

6 Recurrent, deep skin or organ abscesses.
- 

7 Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin.
- 

8 Need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 

9 Two or more deep-seated infections including septicemia.
- 

10 A family history of PI.

Presented as a public service by:



These warning signs were developed by the Jeffrey Modell Foundation Medical Advisory Board. Consultation with Primary Immunodeficiency experts is strongly suggested. © 2013 Jeffrey Modell Foundation
For information or referrals, contact the Jeffrey Modell Foundation: info@pi.org | 866-INFO-4-PI

10 CAMPANELLI DI ALLARME delle Immunodeficienze Primitive

Le Immunodeficienze Primitive (IDP) sono responsabili di infezioni ricorrenti o insolitamente difficili da trattare in bambini e adulti. 1 persona su 500 è affetta da una delle Immunodeficienze Primitive attualmente conosciute. Se tu o qualcuno che conosci presenta almeno due dei seguenti Campanelli di Allarme, parlane con il tuo medico per escludere un'Immunodeficienza Primitiva.

- 1** Più di 4 otiti in un anno
- 2** Più di 2 sinusiti in un anno
- 3** Più di 2 mesi di antibiotici in un anno
- 4** 2 polmoniti in un anno
- 5** Bambino con ritardo di crescita o sottopeso
- 6** Ascessi ricorrenti delle pelle o degli organi interni
- 7** Candidiasi orale o cutanea persistente
- 8** Necessità di terapia antibiotica per via endovenosa per eradicare un'infezione
- 9** Più di 2 infezioni gravi in un anno
- 10** Familiarità per immunodeficienza primitiva

Servizio presentato da:



Per informazioni:
ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE ONLUS
 SEDE LEGALE: Clinica Pediatrica Università degli Studi di Brescia, Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia
 SEGRETERIA: Via L. Galvani, 18 - 25125 Brescia
 Tel. e Fax 030 3386557
 email: info@aip-it.org - www.aip-it.org

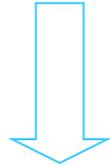
Questa informazione è realizzata dalla Medical Advisory Board Jeffrey Modell Foundation. La consultazione con gli esperti di immunodeficienza primitiva è fortemente consigliata. © 2013 Jeffrey Modell Foundation

Infezioni

- ✓ Infezioni batteriche ricorrenti (comprovate)
- ✓ Infezioni gravi (ad es. Meningite, osteomielite, polmonite)
- ✓ Le infezioni che si presentano atipicamente, sono insolitamente gravi o croniche o falliscono il trattamento regolare
- ✓ Infezioni causate da un agente patogeno inaspettato o opportunistico
- ✓ Verruche gravi o di lunga durata, mollusco contagioso generalizzato
- ✓ Candidiasi estesa
- ✓ Complicazioni della vaccinazione [bacillo diffuso Calmette-Guérin (BCG) o infezione da vaccini, polio paralitico]
- ✓ Ascessi di organi interni; ascessi sottocutanei ricorrenti
- ✓ Diarrea prolungata o ricorrente

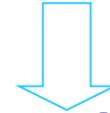
Possono causare un'umentata susceptibilit  alle infezioni

Immunit  umorale



Batteri piogeni

Immunit  cellulare



**Infezioni da virus e
microrganismi intracellulari**

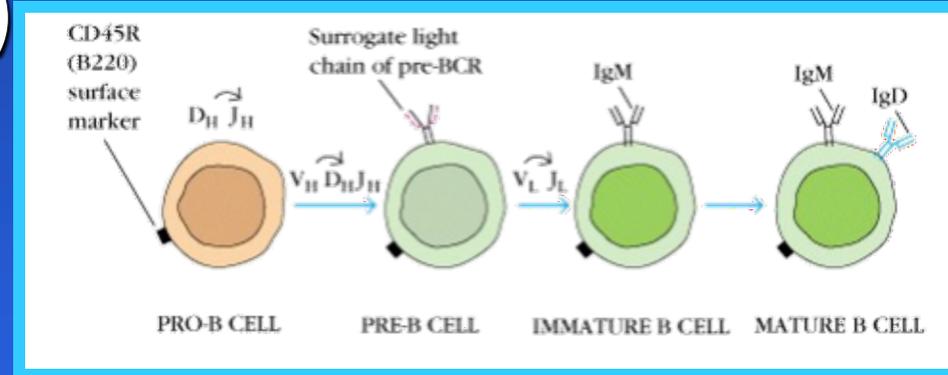
Favorire l'insorgenza di neoplasie

Agammaglobulinemia infantile

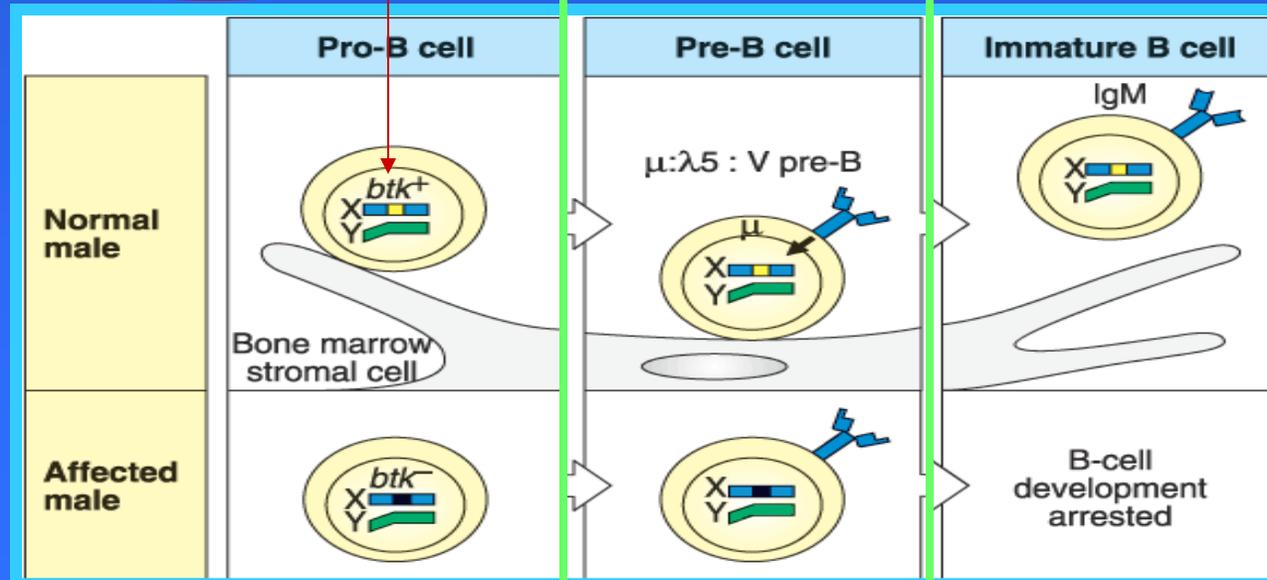
Legata al cr X (XLA)

(Agammaglobulinemia di Bruton)

pre-B stem



Carenza enzima BTK
codifica una tirosin-chinasi



**Compare dopo i sei-nove mesi
Infezioni da piogeni**

**Livelli serici di Ig (IgG e IgA) bassi
Riduzione numerica o completa assenza di linf B
nelle aree B competenti dei linfonodi**

Linf T normale

**Complicanze infettive
controllate da somministrazione periodica di Ig**

Deficit Selettivi IgA

E' la ID più frequente 1:600 to 1:800

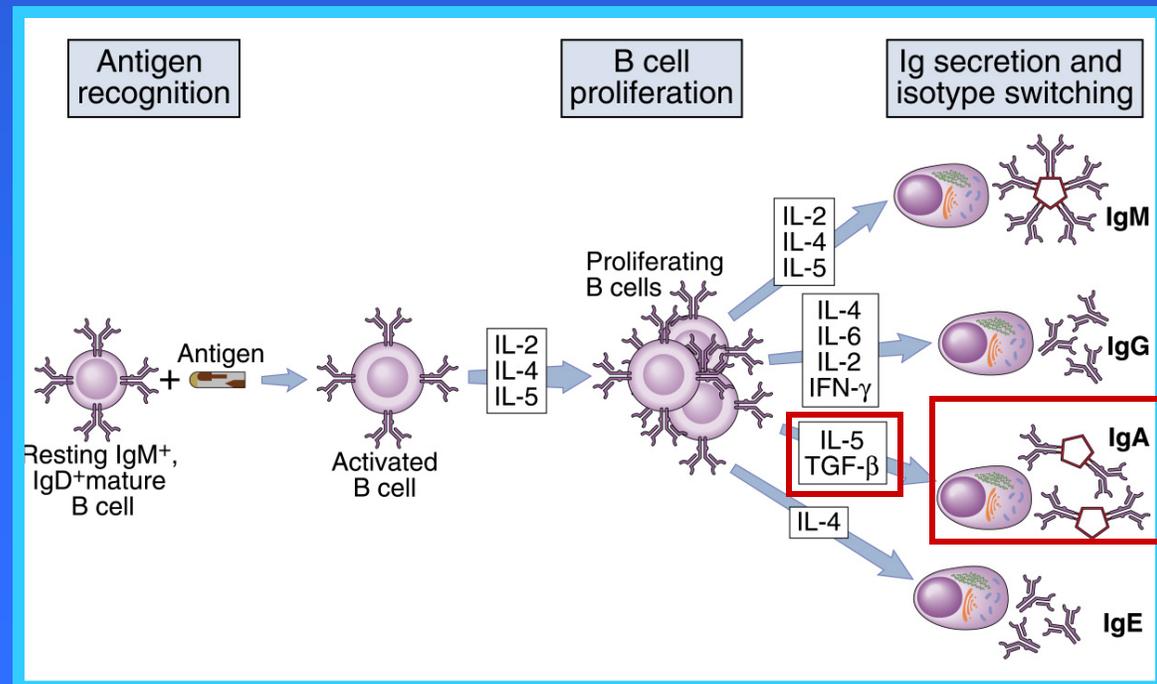
Diagnosi :

I livelli sierici di IgA inferiori a 50 µg/ml (vn 2-4 mg/ml).

Esiste una familiarità (ridotta produzione di TGF-β)

Farmaci

Infezioni durante la vita intrauterina



Spesso asintomatica

o

**Aumentata incidenza di infezioni a carico
dell'apparato respiratorio**

e

gastrointestinale

Elevata incidenza malattie autoimmuni

Carenza di IgA nella lamina propria dell'intestino



Celiachia
Malattie infiammatorie croniche dell'intestino
Infestazione da Giardia



Valori di riferimento per età

Table 1 Immunoglobulin levels throughout childhood¹²

| Age | IgG (mg/dL) | IgA (mg/dL) | IgM (mg/dL) |
|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1–30 days | 221–1031 | 1–19 | 12–117 |
| 1–6 months | 195–794 | 1–59 | 9–212 |
| 7–12 months | 184–974 | 9–107 | 4–216 |
| 1–3 years | 507–1407 | 18–171 | 63–298 |
| 4–6 years | 571–1550 | 47–231 | 64–298 |
| 7–9 years | 589–1717 | 41–252 | 49–270 |
| 10–12 years | 705–1871 | 61–269 | 58–340 |
| 13–15 years | 709–1907 | 42–304 | 57–361 |
| 16–18 years | 632–2108 | 89–322 | 59–360 |

Ladomenou F, Arch Dis Child Educ Pract, 2015

SCID

Immunodeficienza combinata grave

Rappresenta la forma più grave di ID ereditabile
Esistono diversi quadri patologici trasmessi
come carattere autosomico recessivo
o
legato al cromosoma X

E' caratterizzata da :
Linfopenia
Assenza di timo
Ipogammaglobulinemia

**Quadro clinico: polmoniti ricorrenti, diarrea, infezioni persistente di Candida
che colpiscono bocca, esofago e cute del viso**

| Malattia | Difetto genico | Meccanismo interessato | Fenotipo | |
|-------------------------------------|---|---|---|---|
| | | | Uomo | Topo |
| XSCID | Catena γ IL-4, -7, recettore IL-2 -9, -15 | Trasmissione di segnale di citochina | T ⁻ B ⁺ NK ⁻ | T ⁻ B ⁻ NK ⁻ |
| SCID | <i>JAK3</i> Trasduzione segnale γ | Trasmissione di segnale di citochina | T ⁻ B ⁺ NK ⁻ | T ⁻ B ⁻ NK ⁻ |
| | Recettore IL-7 Catena α | Trasmissione di segnale di citochina | T ⁻ B ⁺ NK ⁺ | T ⁻ B ⁻ NK ⁺ |
| Deficit di RAG Sindrome di Omenn | <i>RAG1</i> | Ricombinazione di recettore antigene | T ⁻ B ⁻ NK ⁺ | T ⁻ B ⁻ NK ⁺ |
| | <i>RAG2</i> | Ricombinazione di recettore antigene | T ⁻ B ⁻ NK ⁺ | T ⁻ B ⁻ NK ⁺ |
| | <i>Artemis</i> | Ricombinazione di recettore antigene | T ⁻ B ⁻ NK ⁺ | T ⁻ B ⁻ NK ⁺ |
| Deficit di ADA | <i>ADA</i> | Metabolismo | T ⁻ B ⁻ NK ⁻ | T ⁻ B ⁻ NK ⁻ |

Diagnosi

Emocromo

IgG, IgA, IgM- anticorpi specifici

Sottopopolazioni linfocitarie

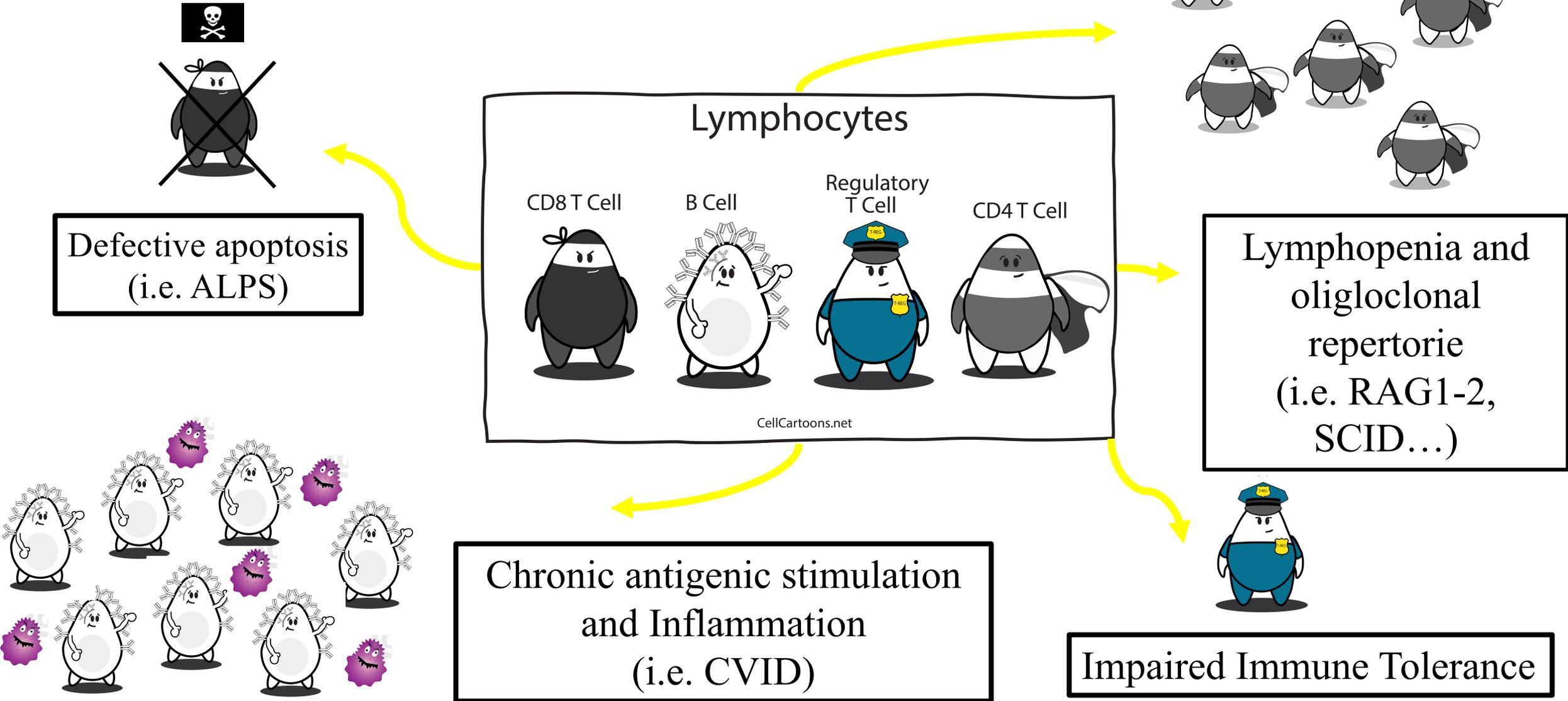
Test funzionali (es. proliferazione linfocitaria...)

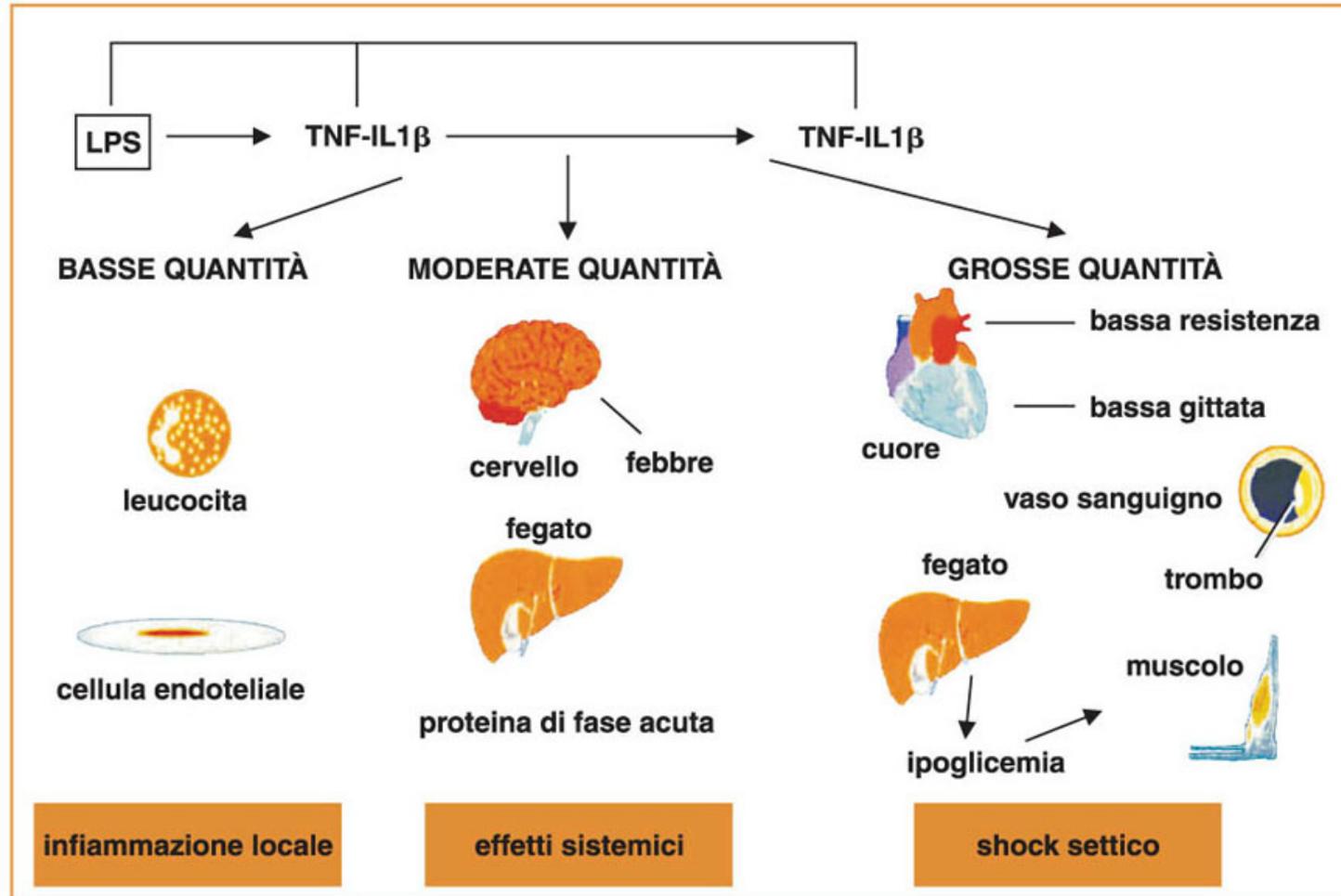
Analisi molecolare!!!!



Malattie Autoimmuni

Mechanism of Autoimmunity





■ Figura 13.34 - Effetti locali e sistemici delle citochine infiammatorie.

Malattie osteo-articolari

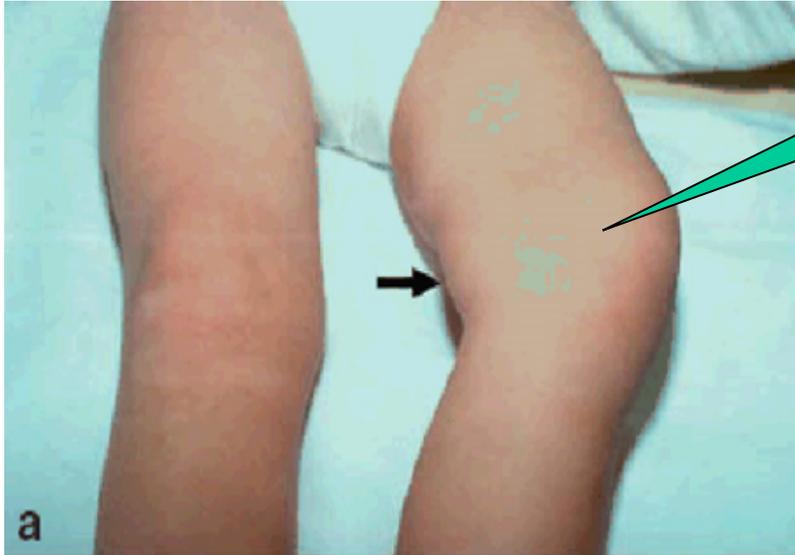
- Artriti infettive e reattive
- Malattia reumatica
- Artrite Cronica Giovanile
- Osteocondriti asettiche
- Febbri periodiche

Malattie del connettivo

- LES
- Dermatomiosite
- Sclerodermia
- Vasculiti

Malattia Reu

Diagnosi:
2 CMa o 1Ma e 2 Mi



Criteri Maggiori di Jones

- cardite
- artrite
- corea
- noduli sottocutanei
- eritema marginato

Criteri minori

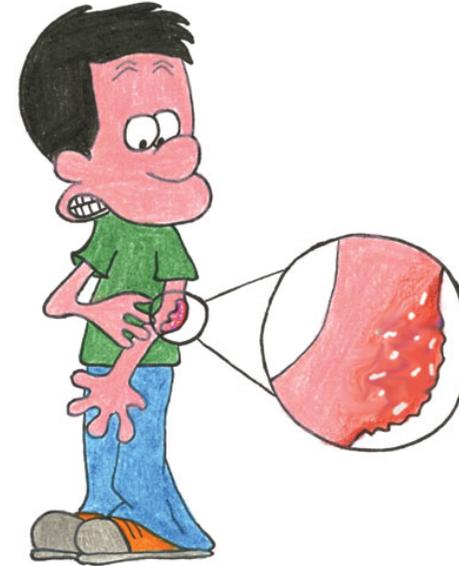
- Febbre
- Artralgie
- Allungamento intervallo PR all'ECG
- Pgressa MR
- TAS/VES/PCR



Artrite Idiopatica Giovanile

Artrite Idiopatica Giovanile: Classificazione di Durban

- SISTEMICA
- OLIGOARTRITE
 - PERSISTENTE
 - ESTESA
- POLIARTRITE
 - FR NEGATIVO
 - FR POSITIVO
- ARTRITE PSORIASICA
- ARTRITE CORRELATA AD ENTESITE
- ALTRE ARTRITI





Lupus Eritematoso Sistemico

Quando fare diagnosi di LES

➤ Segni mucoso-cutanei

Rash malare – Ulcere mucose e cutanee - Vasculiti

➤ Sintomi renali

Ematuria – Proteinuria - Ipertensione

➤ Sintomi ematologici

Anemia- Leucopenia-Piastrinopenia- Anemia emolitica

➤ Sintomi epatici

Epatite autoimmune

➤ Sintomi neurologici

Neuropatia- Mielite-Psicosi

➤ Segni di autoimmunità

ANA+/ENA+/Anticorpi antifosfolipidi

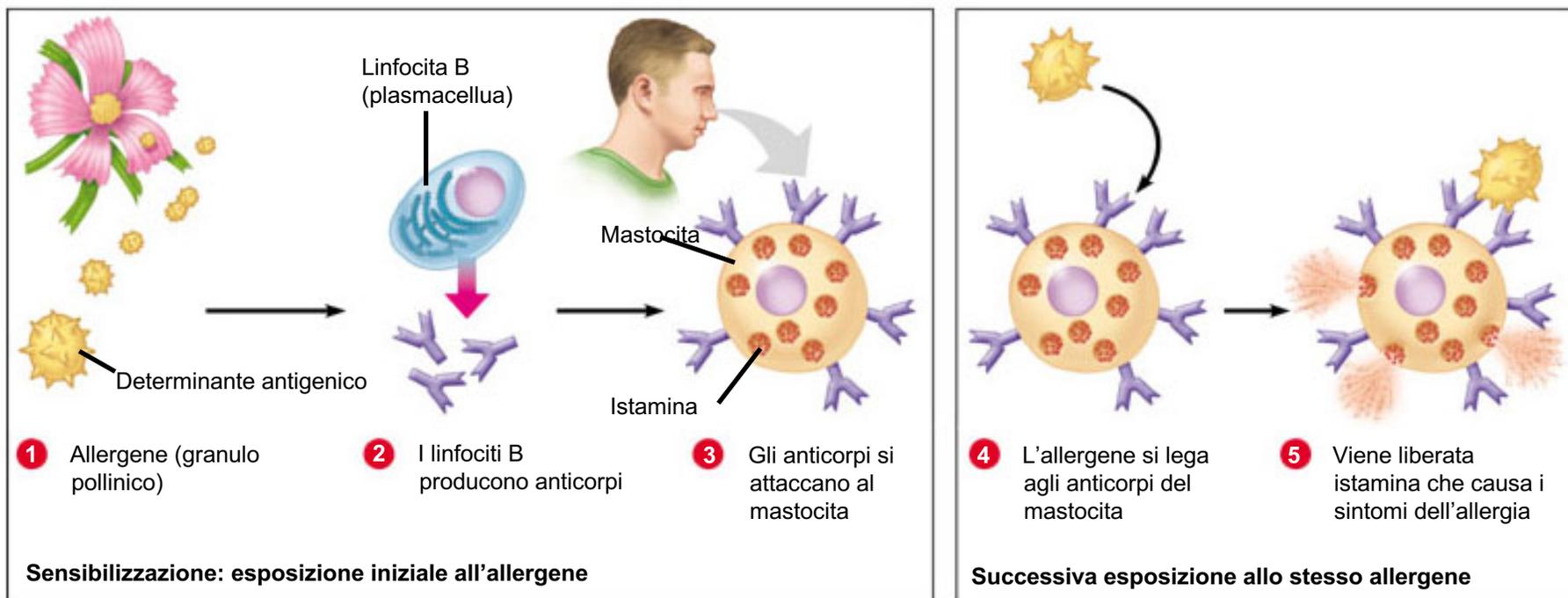
Criteri per la classificazione del LES

- Rash malare
- Rash discoide
- Fotosensibilità
- Ulcere orali
- Artrite (non erosiva, di 2 o più articolazioni)
- Sierosite
- Mal renale (proteinuria >0.5g/24 h o cilindruria)
- Mal neurologica (convulsioni, psicosi)
- Mal ematologica (anemia emolitica, bianchi <4000, linfociti <1500, piastrine <100.000)
- Disordine immunologico (LAC, ACA, anti-DNA, anti-Sm, VDRL)
- ANA pos



Malattie Allergiche

Le due fasi di una reazione allergica:



LA FASE PRECOCE DELLA REAZIONE ALLERGICA

Legame allergene-IgE



Istamina



LACRIMAZIONE

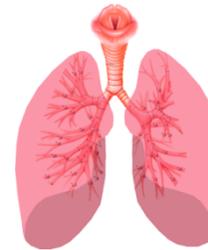
PRURITO



RINORREA

PRURITO

STARNUTAZIONI



OSTRUZIONE

BRONCHIALE



EDEMA

PRURITO

ARROSSAMENTO

Le malattie allergiche interessano diverse discipline specialistiche

1. Rinite
2. Congiuntivite
3. Asma bronchiale
4. Manifestazioni gastroenteriche
5. Manifestazioni dermatologiche
6. Anafilassi sistemica

Allergia = malattia sistemica

Eczema



Problemi
gastrointestinali



Rinite



Asma



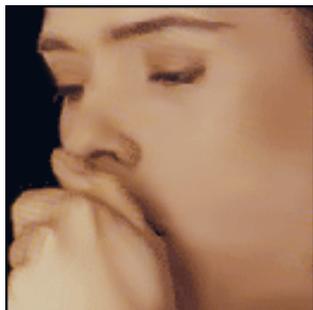
Asma
adulta



PHARMACIA

ASMA

- AFFANNO
- TOSSE SECCA
- SIBILI
- SENSO DI PESO AL PETTO
- Accentuati di notte e/o nelle prime ore del mattino o dopo esercizio fisico.
- Scompaiono spontaneamente o dopo trattamento.



RINITE

- OSTRUZIONE NASALE
- STANUTAZIONE
- RINORREA ACQUOSA (naso che cola)
- PRURITO NASALE



“Saluto dell’allergico”



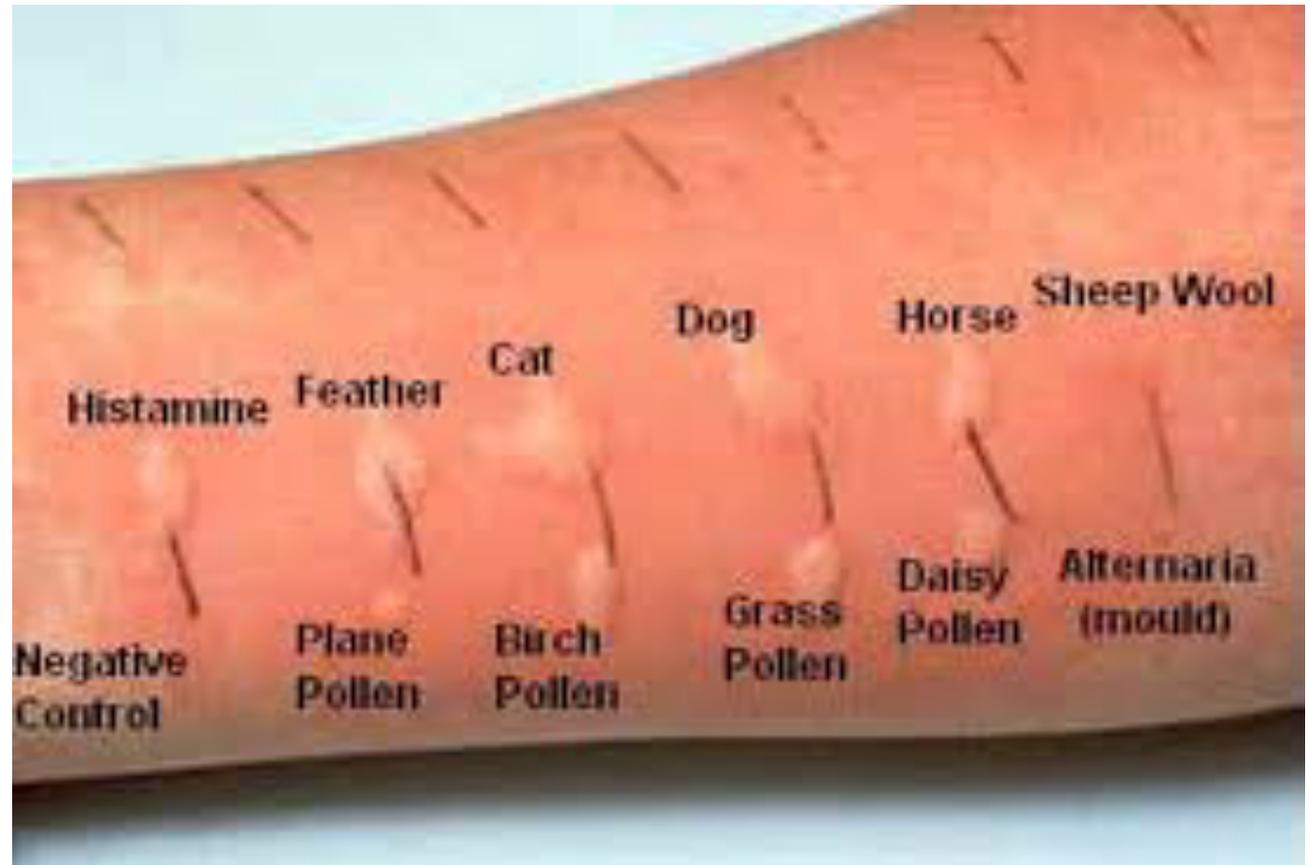
Fattori in grado di indurre riacutizzazioni asmatiche

- Allergeni
- Infezioni delle vie respiratorie
- Inquinanti atmosferici interni (fumo, ecc..)
- ed esterni (urbani, industriali, ecc..)
- Esercizio fisico
- Fattori meteorologici
- Farmaci
- Alimenti



DIAGNOSI: prick test ed IgE

Per ASMA.....Test di
funzionalità respiratoria:
Spirometria o RINT (3-5 anni)

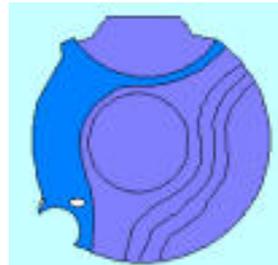


Terapia

- Anti-istaminici (os/ev)
- Cortisonici (os/ev)
- Terapia broncodilatatrice/anti-infiammatoria per via inalatoria



SPRAY



DISKUS



DISTANZIATORE