



Università degli Studi di Napoli Federico II  
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali

Centro Interdipartimentale di Scienze  
Immunologiche (CISI)

# Autoimmunità e Immunodeficienze

*Giuseppe Spadaro*

*XXX Congresso Nazionale SIAAIC  
Firenze, 6-9 Aprile 2017, Palazzo dei Congressi*

## *Immunodeficienze Primitive (PID)*

- Gruppo di malattie in cui i disordini del sistema immunitario causano un aumento di suscettibilità alle **infezioni** e talora alle **neoplasie** e alle **malattie autoimmuni e infiammatorie**.
- Prevalenza: 4-10/100000 nati vivi
- Le PID comprendono più di 200 differenti malattie, la maggior parte delle quali è ereditaria
- Attualmente sono stati identificati oltre 300 geni implicati nella patogenesi delle PID

- Incidenza malattie autoimmuni nei pazienti COVID: 20%, senza differenze significative di sesso o di età (parte integrante dello spettro clinico della patologia)

# Principali manifestazioni autoimmuni e infiammatorie nelle PID

## Citopenie

Porpora trombocitopenica idiopatica

Anemia emolitica autoimmune

Agranulocitosi

Anemia aplastica idiopatica

Aplasia specifica acquisita della serie rossa

## Disordini reumatologici

Artrite

Poliartrite

Lupus eritematoso sistemico

Artrite reumatoide

Sindrome di Raynaud

Spondilite anchilosante

Artralgie

Sindrome di Sjögren

## Disordini endocrinologici

Tiroidite autoimmune

Diabete mellito insulino-dipendente

Ipparatiroidismo

## Cute

Psoriasi

Vasculite cutanea

Vitiligine

Alopecia areata

Pemfigo

Porpora allergica

Dermatopolimiosite

Granulomatosi cutanea e sottocutanea

Granuloma anulare

Panniculite

# *Principali manifestazioni autoimmuni e infiammatorie nelle PID*

---

## **Disordini gastrointestinali**

Epatite autoimmune

Malattia celiaca

Anemia da carenza di B12  
secondaria a deficit di fattore  
intrinseco

Cirrosi biliare primitiva

Morbo di Crohn

Rettocolite ulcerosa

Gastrite cronica atrofica

Stenosi ipertrofica del piloro  
dell'adulto

Aftosi orale ricorrente

Stomatite

Ulcere anali e rettali

Fistole anali

Epatite granulomatosa

## **Rene**

Glomerulonefriti

Ematuria ricorrente e persistente

Sindrome nefrotica

Sindrome nefritica

## **Disordini neurologici**

Miastenia gravis

Leucoencefalopatia progressiva  
multifocale

---

## *Principali manifestazioni autoimmuni e infiammatorie nelle PID*

---

### **Polmone**

Interstiziopatia polmonare  
Sarcoidosi

### **Occhi**

Corioretinite focale  
Endoftalmite  
Cheratite  
Episclerite

### **Vasculiti**

Arterite cerebrale  
Arteriti  
Arterite a cellule giganti

### **Malattie sistemiche**

Sindrome da risposta infiammatoria  
sistemica di origine non infettiva

### **Disordini urlogici**

Malattia infiammatoria delle  
vescicole seminali

### **Altro**

Osteomielite

---

## *PID più frequentemente associate a manifestazioni autoimmuni*

Sindrome	Gene mutato	Deficit immunologico	1°manifestazione	Manifestazioni autoimmuni
<b>APECED</b>	<i>AIRE</i>	Fattore di trascrizione nucleare (?)	Ipoparatiroidismo, candidosi muco cutanea, insufficienza corticosurrenalica, ipogonadismo primitivo, alopecia, vitiligo, anemia perniciosa	Parte della sindrome primitiva
<b>IPEX</b>	<i>Foxp3</i>	Linfociti T-reg	Tiroiditi autoimmuni, eczema, diabete mellito tipo 1, eosinofilia, iper IgE	Parte della sindrome primitiva

## ***PID più frequentemente associate a manifestazioni autoimmuni***

Sindrome	Gene mutato	Deficit immunologico	1°manifestazione	Manifestazioni autoimmuni
<b>Sindrome di Bruton</b>	<i>Btk</i>	Agammaglobulinemi a X-linked	Infezioni batteriche ricorrenti delle vie aeree	Artrite reumatoide giovanile, poliartriti asettiche, dermatomiosite
<b>Sindrome da iper-IgM</b>	<i>CD40L</i>	Difetto nello switching Ig con decremento delle IgG e IgM normali o aumentate	Infezioni GI e polmonari da batteri capsulati e iperplasia linfoide	Diabete mellito, epatite autoimmune, artrite reumatoide, MICI e uveiti
<b>CVID</b>	<i>TACI</i>	Ipogammaglobulinemia, disfunzione umorale e dei T linfociti	Infezioni croniche ricorrenti, particolarmente respiratorie	MICI, anemia emolitica autoimmune, trombocitopenia e anemia perniziosa



# Deficit selettivo di IgA

- Solitamente asintomatici
- Maggiore rischio di **patologie autoimmuni** (25-30% dei pazienti)
- Lo stesso difetto di IgA è considerato una manifestazione autoimmune (anticorpi antiIgA)
- LES, AR, ITP

# *Immunodeficienze Primitive e Autoimmunità*

## **I MECCANISMI**

## Principali meccanismi fisiopatologici all'origine dell'autoimmunità nelle immunodeficienze primitive

- Difetto di tolleranza centrale: Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy (APECED)
- Difetto di tolleranza periferica: Immunodeficienza Comune Variabile, Sindrome IPEX
- Arruolamento di citochine proinfiammatorie: Immunodeficienza Comune Variabile, Malattia Granulomatosa cronica, Sindrome da Iper-IgM
- Difetto di regolazione dell'apoptosi: Sindrome ALPS, Malattia granulomatosa Cronica, Deficit del complemento
- Linfopenia: Sindrome IPEX
- Attivazione anomala del sistema immunitario: Immunodeficienza Comune Variabile, Sindrome IPEX, Sindrome di Wiskott Aldrich

# *Difetto di tolleranza centrale linfociti T*

APECED (*Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*)

- Autosomica recessiva
- Gene *AIRE* 21q22.3
- Fattore di trascrizione timico che aumenta l'espressione di geni che codificano per antigeni self periferici nella midollare timica
- Perdita di espressione: ritenzione di cloni T autoreattivi nel timo (**perdita selezione negativa**)

# *Difetto di tolleranza periferica linfociti T*

IPEX (*Immunodysregulation, Poliendocrinopathy, enteropathy, X-linked Syndrome*)

- *X-linked recessiva*
- *Gene FOXP3 Xp11.23-Xq13.3*
- *Fattore di trascrizione centrale nello sviluppo delle cellule T regolatorie CD25+*
- *Perdita di espressione: alterazioni nello sviluppo dei linfociti CD25+Foxp3+ Regolatori (perdita della Tolleranza Periferica)*

# *Difetto dei meccanismi di Regolazione dei B linfociti*

## XLA (*X-linked Agammaglobulinaemia*)

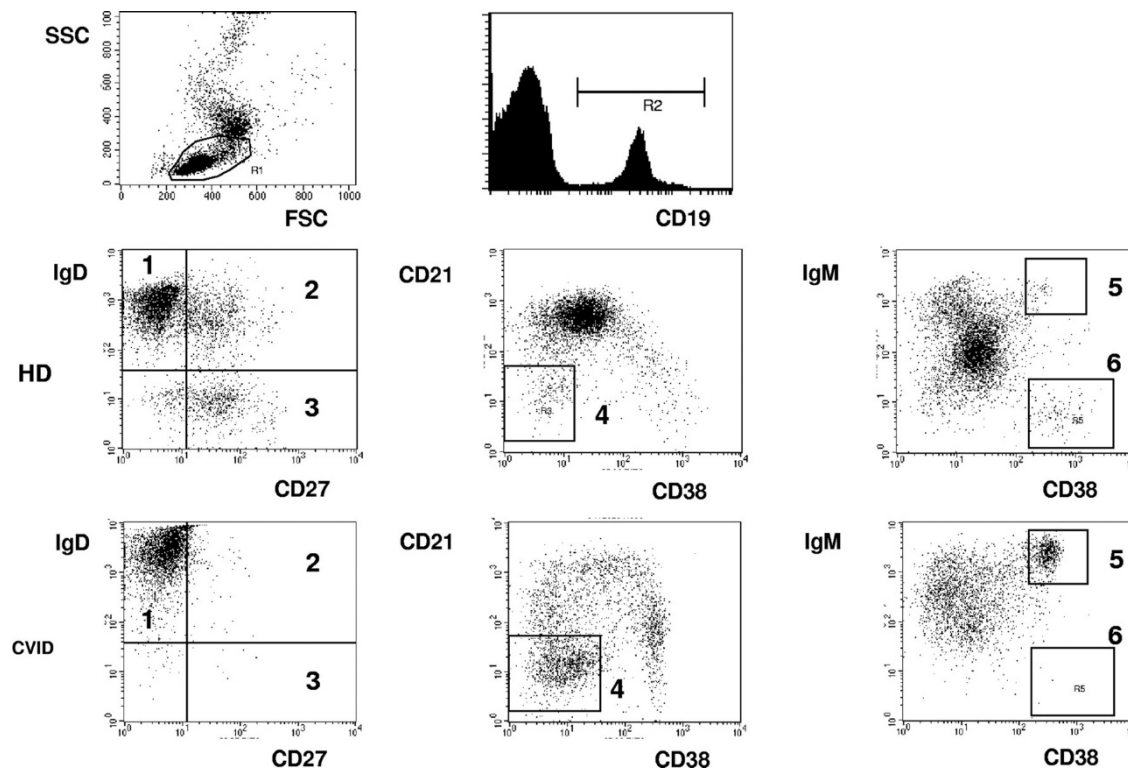
- X-linked recessiva
- Gene *Btk* Xq21.3
- Assenza di cellule B mature circolanti
- Presenza di piccola popolazione B immaturi nel sangue periferico: fallimento dei meccanismi di tolleranza centrale e periferica dei B linfociti
- **Manifestazioni autoimmuni:** artrite reumatoide giovanile, citopenie, dermatomiosite

# *Difetto dei meccanismi di Regolazione dei B linfociti*

## Sindrome da Iper-IgM

- X-Linked recessiva (CD40L Xq26) o AR (CD40, AID, UNG, etc.)
- Perdita del segnale di CD40L su cellule dendritiche e cellule epiteliali timiche: perdita sviluppo Tregs
- Aumento quota di linfociti B maturi naive: perdita della tolleranza periferica
- **Manifestazioni autoimmuni:** artrite sieronegativa, citopenie

# CVID: Classificazione EUROclass



FSC: diametro relativo (Forward Scatter)  
 SSC: granularità relativa o complessità interna (Side Scatter)  
 HD: donatori sani  
 CVID: pazienti affetti da CVID

Analisi al citofluorimetro dei linfociti B.

Permette di individuare 6 popolazioni distinte di Linfociti B:

1. Linfociti B naive IgD+IgM+CD27-
2. Linfociti B della zona marginale IgD+IgM+CD27+
3. Linfociti B switched della memoria IgD-IgM-CD27+
4. Linfociti B CD38<sup>low</sup>CD21<sup>low</sup>
5. Linfociti B transitional CD38<sup>++</sup>IgM<sup>high</sup>
6. Plasmablasti CD38<sup>+++</sup>IgM-



# EUROclass: correlazione fenotipo linfocitario/fenotipo clinico

Classification schemes defining subgroups of patients with CVID on the basis of flow cytometric B-cell immunophenotyping\*

Nearly absent B cells (<1% <sup>†</sup> )	Includes all patients with severe defects in B-cell differentiation
Low switched memory B cells (<2%)	Indicates a defective germinal center development similar to
CD27 <sup>+</sup> IgM <sup>-</sup> IgD <sup>-</sup>	• ICOS deficiency
	• CD40L deficiency
	Increased risk:
	• Splenomegaly
	• Granulomatous disease
Expansion of transitional B cells (>9% CD38 <sup>hi</sup> IgM <sup>hi</sup> )	Associated with lymphadenopathy
Expansion of CD21 <sup>low</sup> B cells (>10%)	Associated with splenomegaly

ICOS, Inducible T cell co-stimulator.

\* Adapted from Wehr et al.<sup>29</sup>

<sup>†</sup> Expressed as a percentage of total B cells (CD19<sup>+</sup> or CD20<sup>+</sup>).

1. Ridotti valori sierici di linfociti B switched della memoria IgD-IgM-CD27+ sono associati a: Splenomeglia  
Granulomatosi
2. Aumentati valori sierici di linfociti B transitional CD38++IgMhigh sono associati a: Linfoadenopatia
3. Aumentati valori sierici di linfociti B CD21low sono associati a: Splenomegalia

# CVID

- Alterazioni nei meccanismi di ipermutazione somatica
- Ridotti livelli di cellule B memory *isotype-switched* (CD27<sup>+</sup> IgD<sup>-</sup> IgM<sup>-</sup>)
- Ridotti livelli di cellule B IgM memory (linfociti B della zona marginale)
- Riduzione di linfociti T naive e NK e attivazione monocito/macrofagica
- Riduzione cellule T reg



Autoimmunità, iperplasia linfoide, splenomegalia,  
malattie granulomatose

# CVID

- 7-10% dei Pz con CVID presentano mutazioni del gene che codifica per **TACI** (*Transmembrane Activator and Calcium-modulating ligand Interactor*)

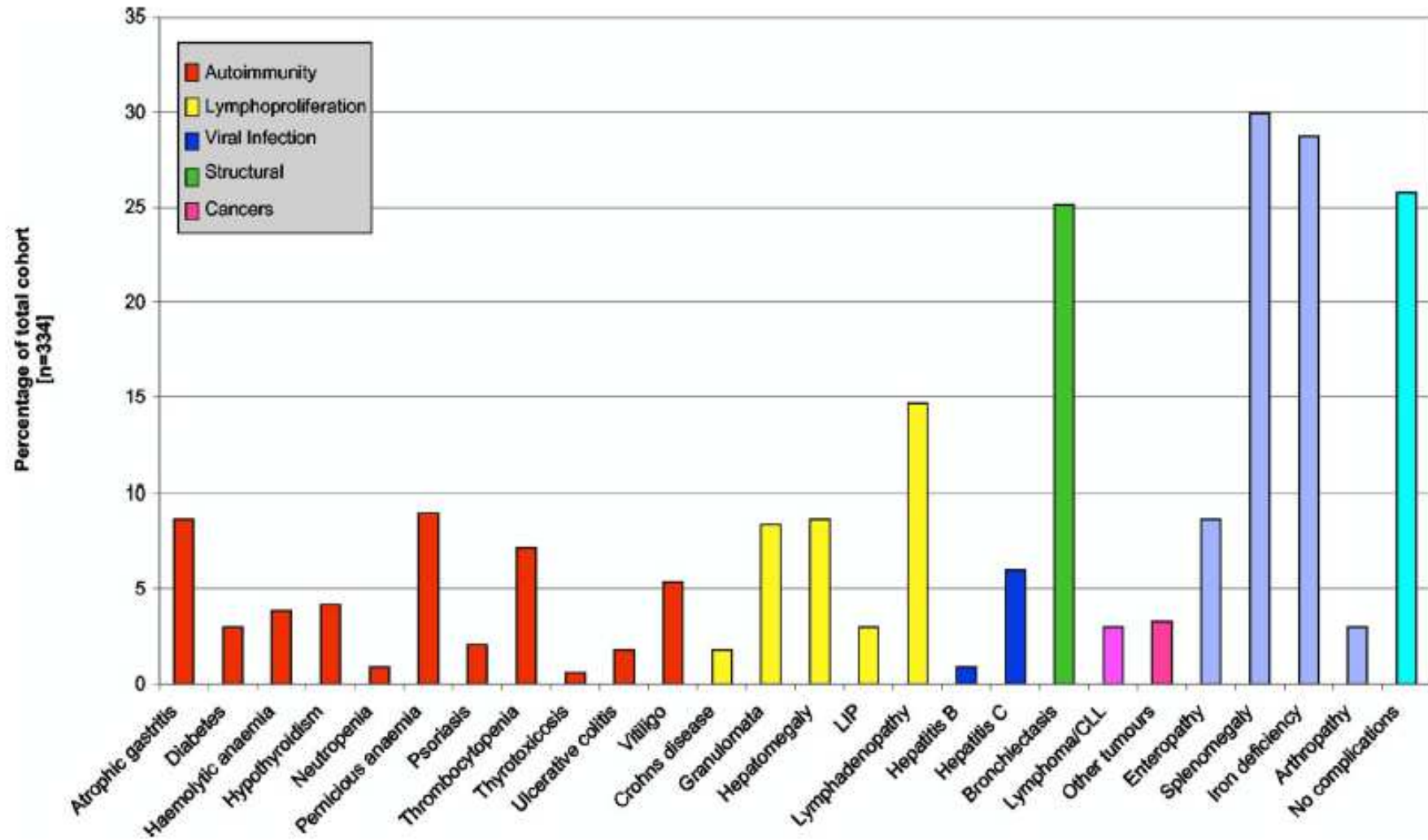


**Splenomegalia, porpora trombocitopenica autoimmune, anemia emolitica autoimmune**

# *CVID e TACI*

- 189 pazienti: 11% mutazione TACI
- 7% mutazione in eterozigosi: ↑ incidenza iperplasia linfonodale, citopenie autoimmuni e granulomi
- 4% mutazione in omozigosi

# Complicanze associate alla COVID



# *Complicanze infiammatorie ed immunoproliferative CVID*

- Granulomatosi sistemiche (ridotta immunità cellulo-mediata?)
- Polmonite interstiziale linfoide (LIP)
- Linfadenopatia idiopatica persistente- iperplasia linfatica benigna
- Complicanze infiammatorie G-I:  
enteropatia idiopatica, patologie celiachia-like,  
con malassorbimento, deplezione marziale, deficit vitaminici

# CVID ed Autoimmunità

<b>Manifestazione</b>	<b>%</b>
Trombocitopenia autoimmune	34
Sindrome di Evans	12
Anemia emolitica autoimmune	10
Artrite reumatoide	7
Anti-IgA	5
LES	4
Alopecia	3
Diabete mellito	3
MICI	3
Anemia perniciosa	3
Miastenia gravis	3
Neutropenia	3
Cirrosi biliare primitiva	3
Orticaria autoimmune	3
Anti-cardiolipina	2
Artrite reumatoide giovanile	2
Uveite	2
Vasculite	2
Lichen Planus	1
Tiroidite	1
Vitiligo	1

# Ruolo della Splenomegalia

La splenomegalia è molto comune nei pazienti con CVID.

E' inoltre associata a diverse condizioni (citopenie isolate, epatomegalia e granulomi).

Bisogna considerare, oltre alla correlazione diretta con la CVID, anche la grande varietà di condizioni cliniche che possano causare splenomegalia

	With splenomegaly, no. patients	No splenomegaly, no. patients	P for positive association with splenomegaly
Cytopenias alone	21	12	< .001
Hepatomegaly	22	7	< .001
Granuloma	17	11	< .001
Enteropathy	14	15	.03
Bronchiectasis	33	51	.04
Cytopenias + solid organ autoimmunity	4	3	.2
Solid organ-specific autoimmunity alone	28	65	1.0
Total	100	234	



# *CVID e Autoimmunità*

- Le più comuni complicanze autoimmuni nella CVID sono le citopenie
- ITP, AHA, neutropenia: 11-12% pazienti con CVID

# *Trombocitopenia immune*

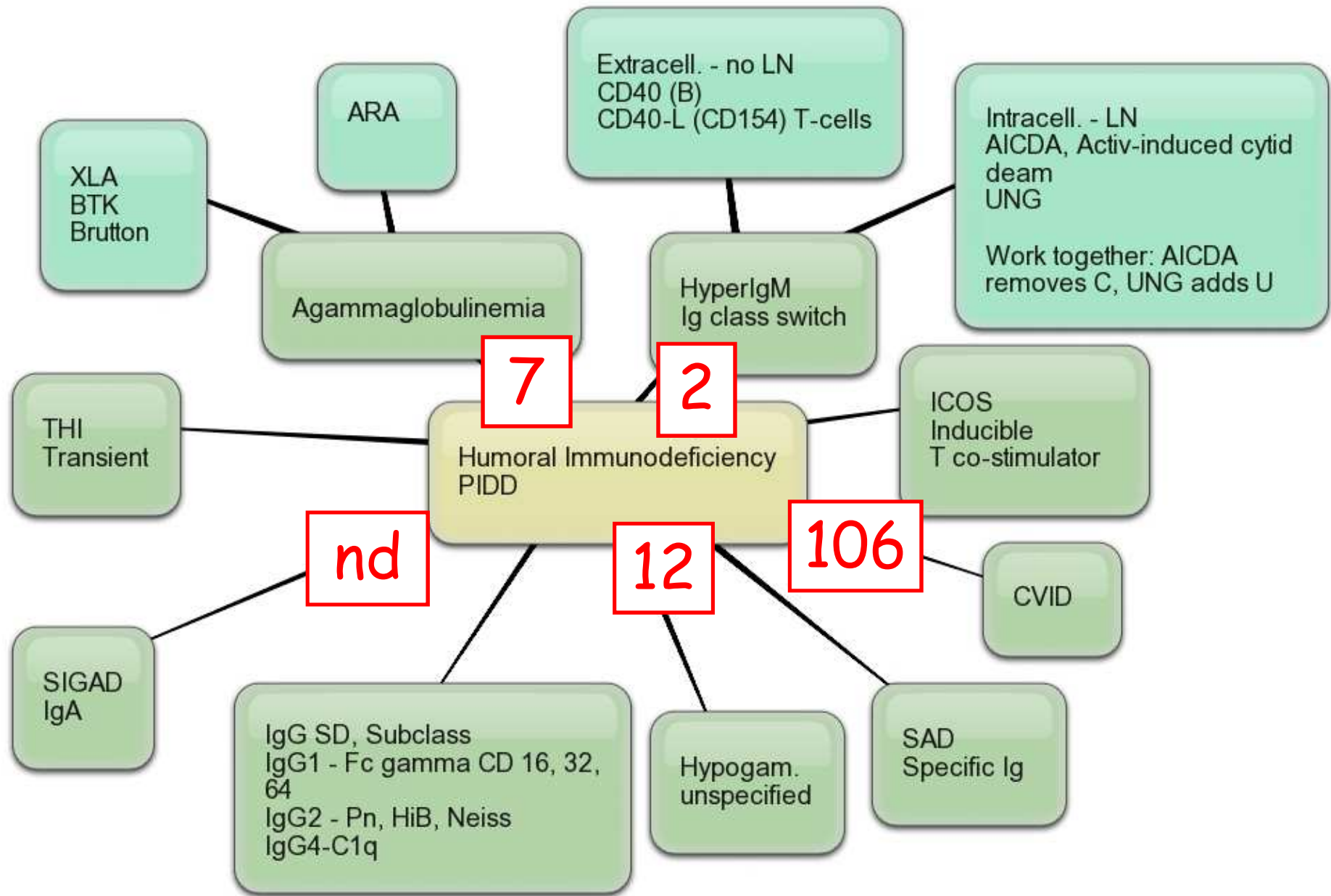
Trattamento:

Prima Linea:

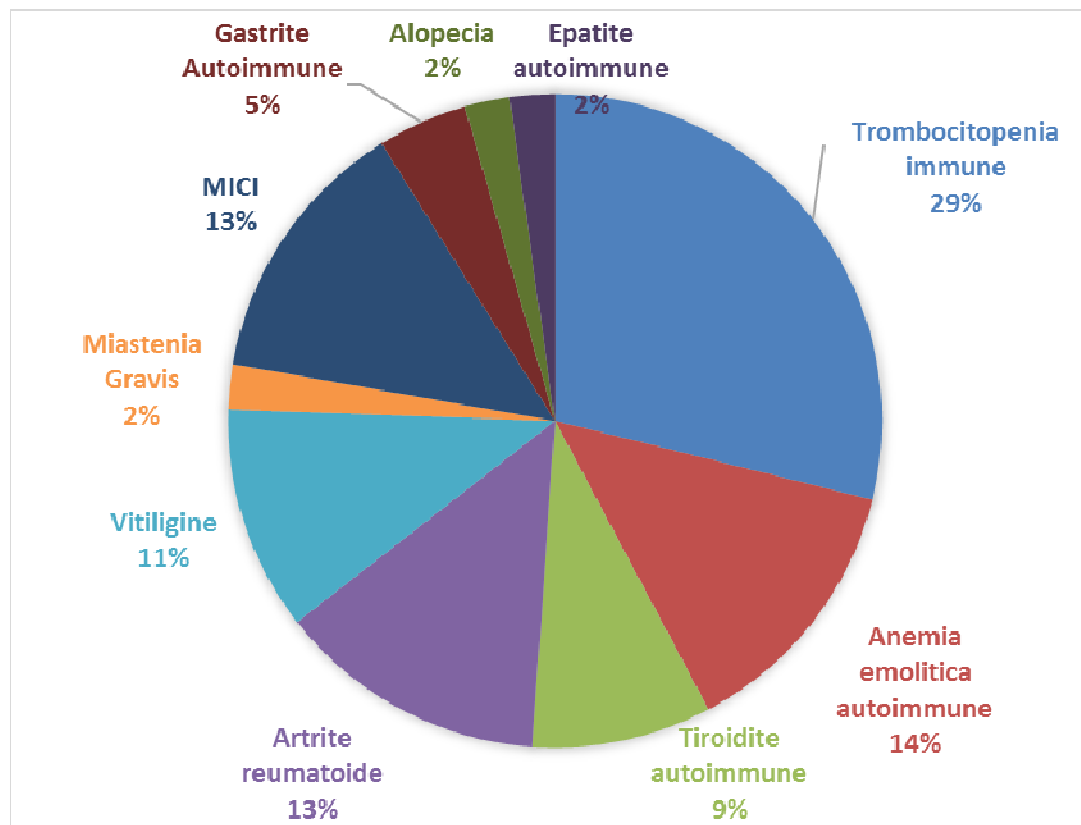
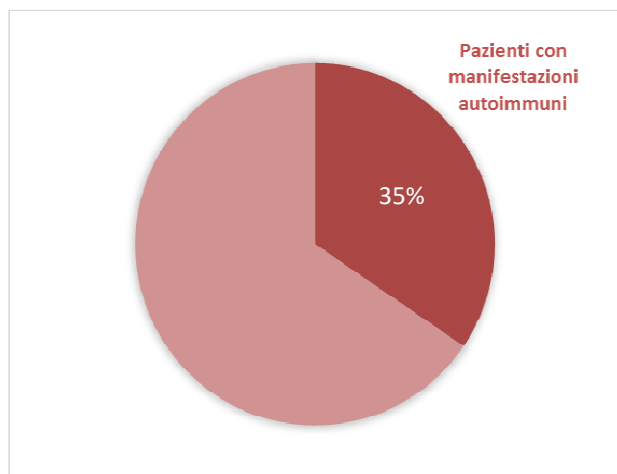
- Glucocorticoidi: 1-2 mg/Kg/peso corporeo
- IVIG: 2 gr/Kg/peso corporeo suddivisi in 5 giorni

Secondo Linea:

- Romiplostin
- Rituximab (nel 24% dei casi infezioni gravi)
- Splenectomia ( peggiora il deficit di Cellule B della memoria IgG class switched)



# Manifestazioni autoimmuni nelle PID: la nostra casistica



- La terapia sostitutiva con immunoglobuline riduce l'incidenza di complicanze infettive acute, ma non ha un effetto significativo sullo sviluppo di complicanze croniche (malattie autoimmuni, bronchiectasie, granulomi, MICI, neoplasie...)

# Considerazioni conclusive

- In più del 70% dei casi, le complicanze sono di tipo non-infettivo, *disease-related*
- Tra queste, le *manifestazioni autoimmuni* sono tra le più comuni
- Possono essere presenti *contemporaneamente più complicanze*, contribuendo ad un'umentata mortalità
- Possono essere responsabili anomalie a carico sia dei *linfociti B* sia dei *linfociti T*
- correlazione fenotipo-genotipo

# *Considerazioni conclusive*

- La terapia sostitutiva con IVIG e SCIG è fondamentale ma non sufficiente
- Ruolo emergente di steroidi e immunosoppressori
- I pazienti con patologie del sistema immunitario sono malati complessi che richiedono un **approccio multidisciplinare**

