



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
APECED	<i>AIRE</i>	Fattore di trascrizione nucleare (?)	Ipoparatiroidismo, candidosi muco cutanea, insufficienza corticosurrenalica, ipogonadismo primitivo, alopecia, vitiligo, anemia perniciosa	Parte della sindrome primitiva
IPEX	<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
Sindrome di Bruton	<i>Btk</i>	Agammaglobulinemi a X-linked	Infezioni batteriche ricorrenti delle vie aeree	Artrite reumatoide giovanile, poliartriti asettiche, dermatomiosite
Sindrome da iper-IgM	<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
CVID	<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*)

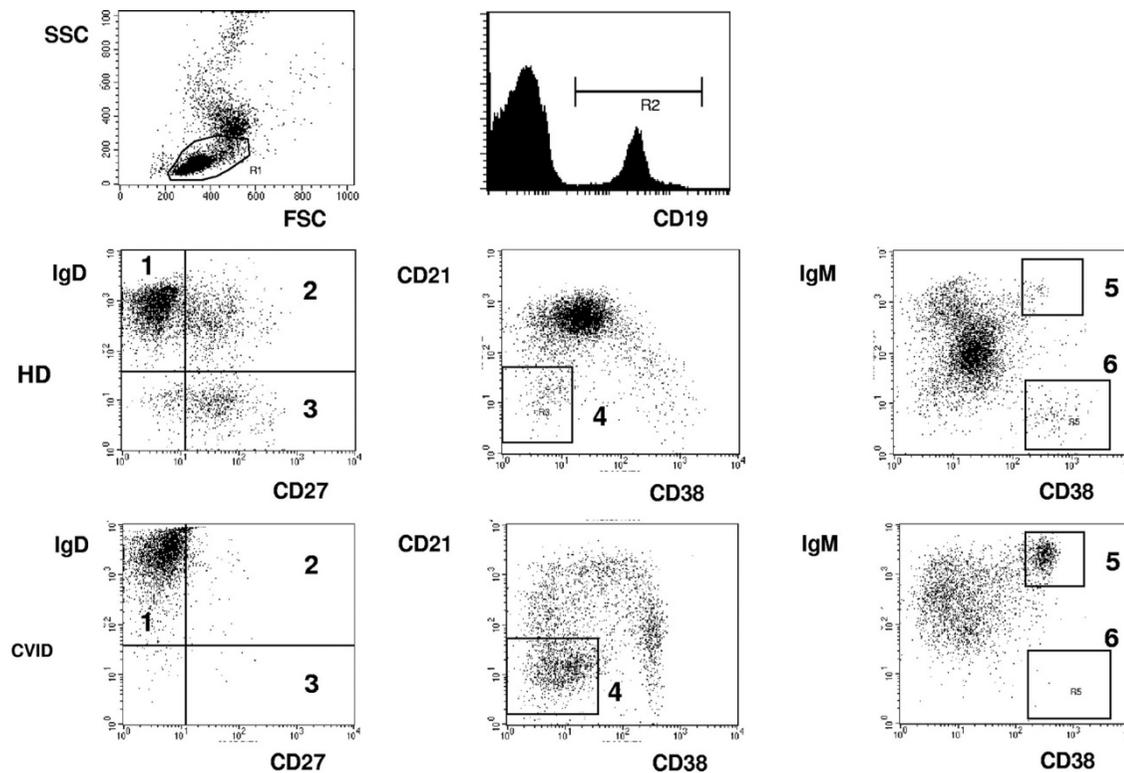
- X-linked recessiva
- Gene *Btk* Xq21.3
- Assenza di cellule B mature circolanti
- Presenza di piccola popolazione B immaturi nel sangue periferico: fallimento dei meccanismi di tolleranza centrale e periferica dei B linfociti
- **Manifestazioni autoimmuni:** artrite reumatoide giovanile, citopenie, 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^{low}CD21^{low}
5. Linfociti B transitional CD38⁺⁺IgM^{high}
6. Plasmablasti CD38⁺⁺⁺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% [†])	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 ⁺ IgM ⁻ IgD ⁻	<ul style="list-style-type: none"> • ICOS deficiency • CD40L deficiency
	Increased risk:
	<ul style="list-style-type: none"> • Splenomegaly • Granulomatous disease
Expansion of transitional B cells (>9%) CD38 ^{hi} IgM ^{hi}	Associated with lymphadenopathy
Expansion of CD21 ^{low} B cells (>10%)	Associated with splenomegaly

ICOS, Inducible T cell co-stimulator.

* Adapted from Wehr et al.²⁹

[†] Expressed as a percentage of total B cells (CD19⁺ or CD20⁺).

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

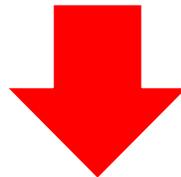
- Alterazioni nei meccanismi di ipermutazione somatica
- Ridotti livelli di cellule B memory *isotype-switched* (CD27⁺ IgD⁻ IgM⁻)
- Ridotti livelli di cellule B IgM memory (linfociti B della zona marginale)
- Riduzione di linfociti T naive e NK e attivazione monocito/macrofagica
- Riduzione cellule T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



Autoimmunità, iperplasia linfoide, splenomegalia,
malattie granulomatoze

CVID

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

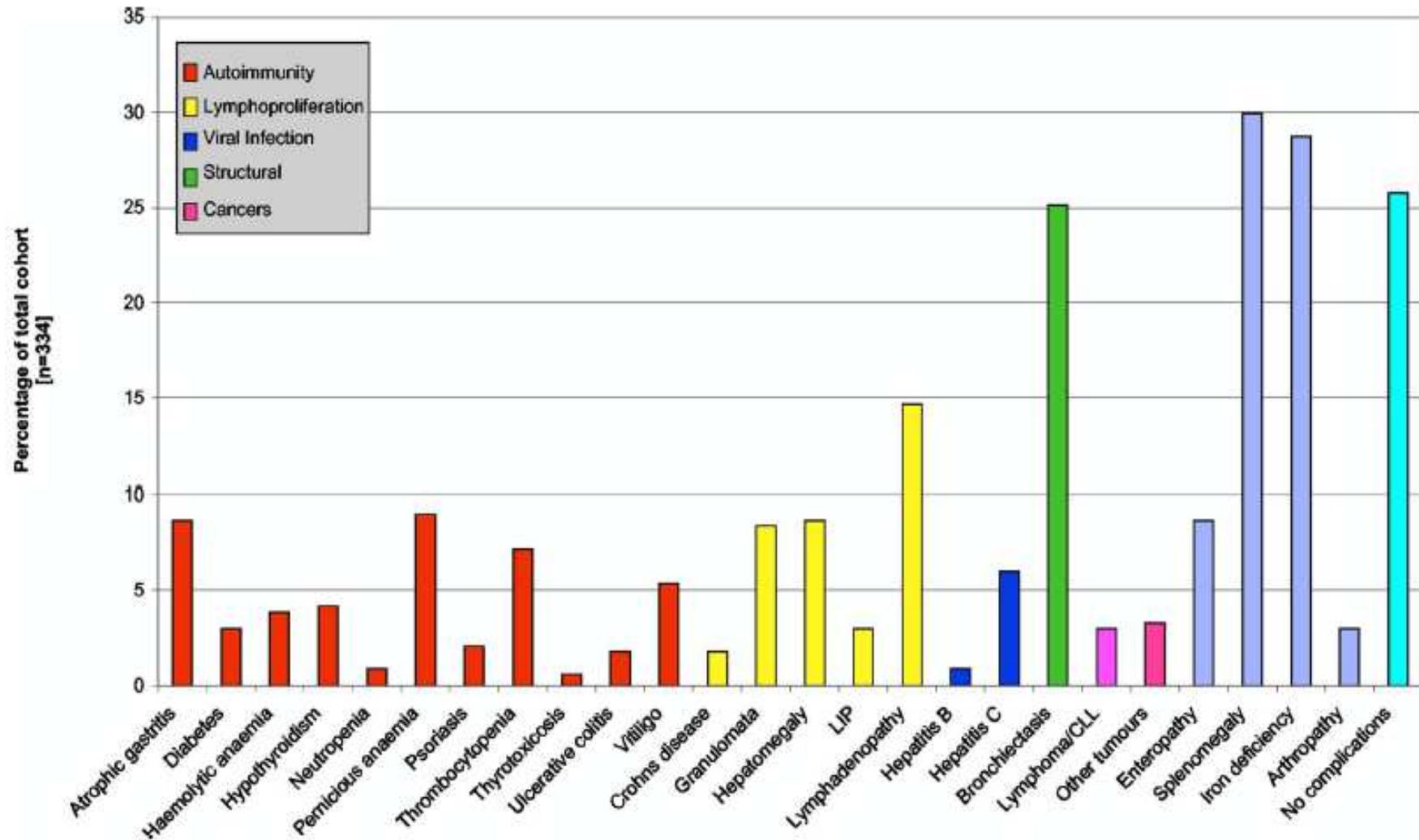


Splenomegalia, porpora trombocitopenica autoimmune, anemia emolitica autoimmune

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

Manifestazione	%
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 perniziosa	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

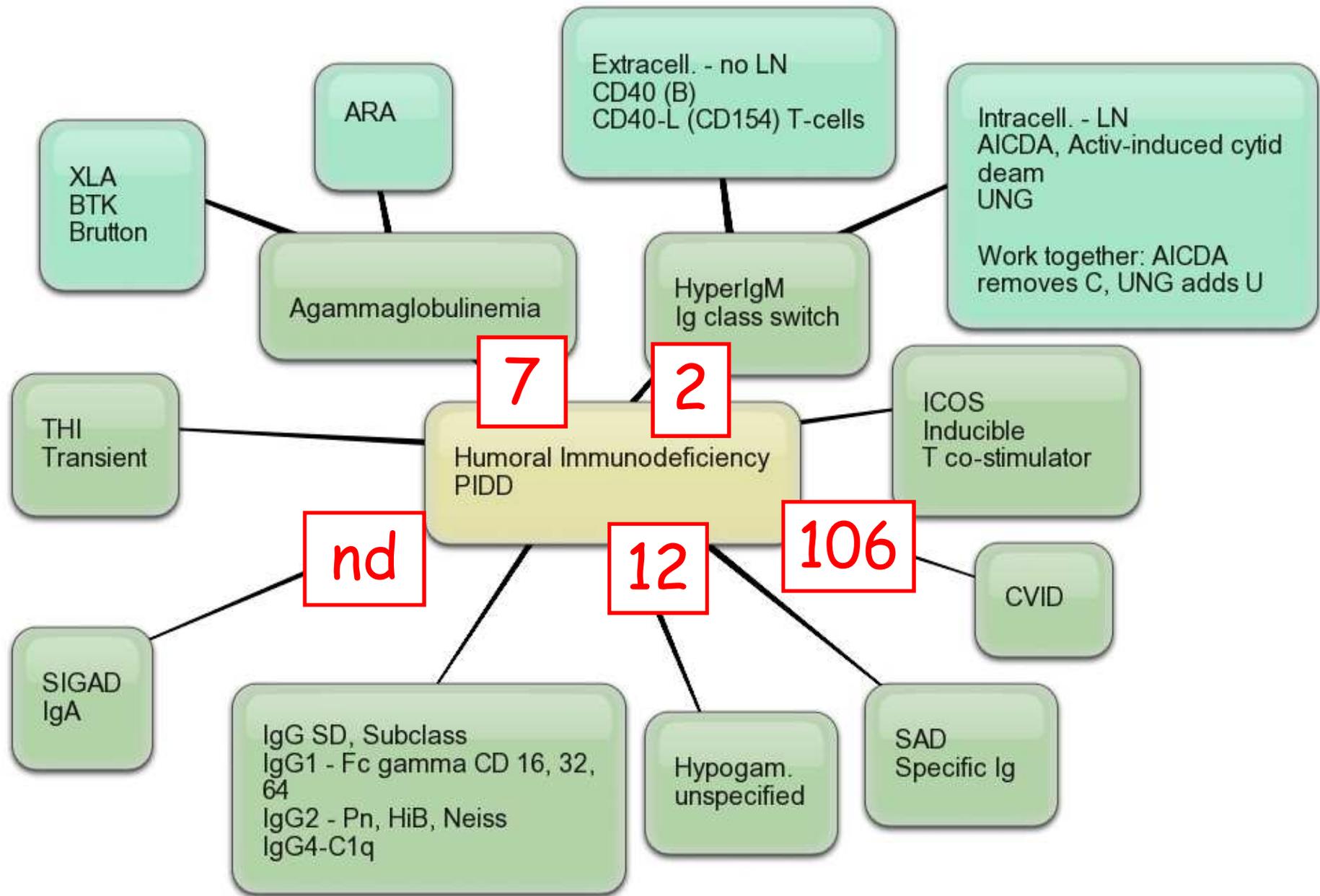
Trattamento:

Prima Linea:

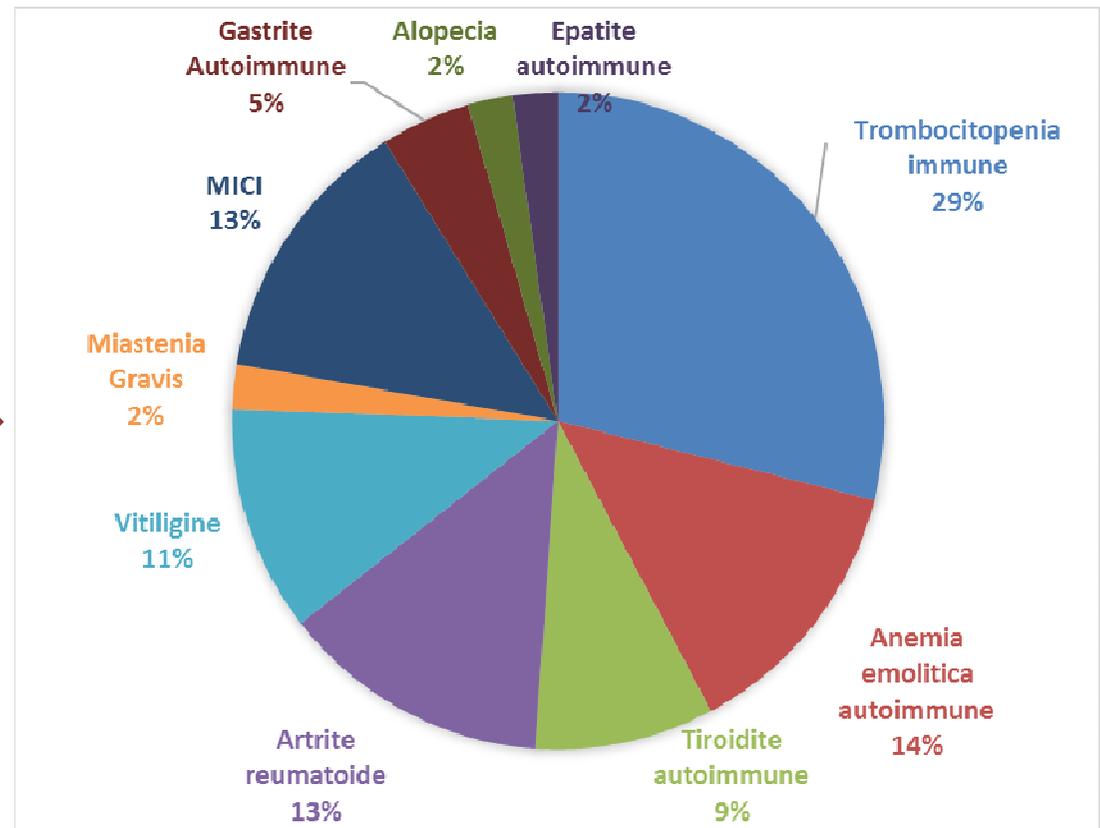
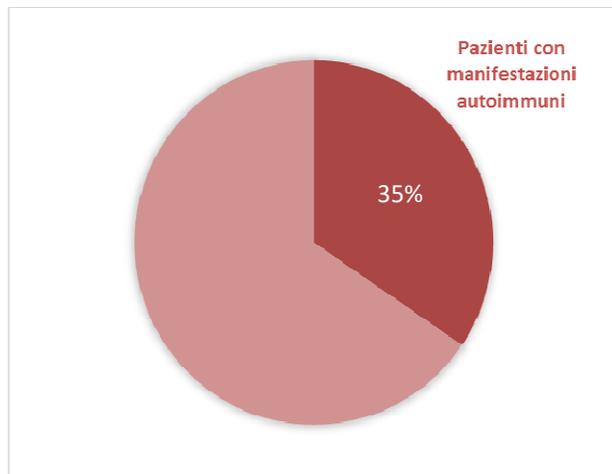
- Glucocorticoidi: 1-2 mg/Kg/peso corporeo
- IVIG: 2 gr/Kg/peso corporeo suddivisi in 5 giorni

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**

