

*...di bambini con
immunodeficit*

*massimo resti
meyer
firenze*

Vaccinando su e giù per lo stivale

4^a edizione

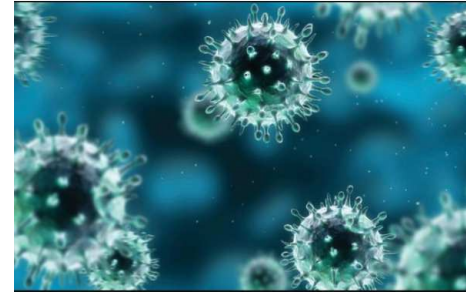


**I mille volti del
virus di EPSTEIN
BARR**

Matteo
9 anni



Matteo



- febbre da sei
addome
dolore

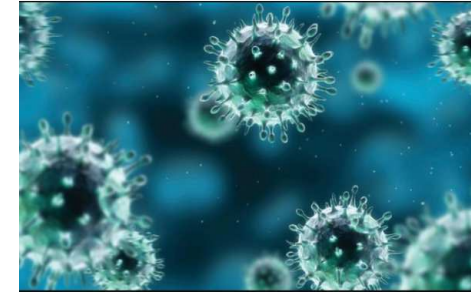
**Le condizioni del bambino
si aggravano
comparsa di coagulopatia,
aumento degli indici di flogosi,
segni di addome acuto**

TRASFERIMENTO

PRESSO A.O.U MEYER

inf

Matteo



Microbiologia:

Virologia

PLASMA

PCR quantitativa EBV

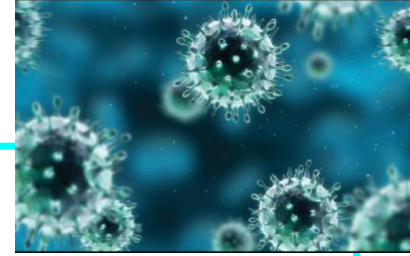
967

numero genomi virali / ml

PCR qualitativa EBV

rilevato

Matteo



- **RX torace:** addensamenti parenchimali bilaterali con **versamento pleurico** maggiore a livello dell'emitorace sinistro
- **TC torace:** addensamento parenchimale a livello del LIS **versamento pleurico** consensuale. **Adenopatie** mediastiniche paracarenale, pretracheale, ilare SX > DX , sovraclaveare, LTC e ascellare bilaterale
- **Ecografia dell'addome:** **aumento dello spessore della parete gastrica** e del colon discendente e trasverso **Ascite. Epatosplenomegalia** ad ecostruttura conservata. Molteplici voluminose adenopatie mesenteriali
- **TC addome:** marcato ispessimento parietale gastrico marcata linfoadenopatia periviscerale e mesenterica (fino 3 cm) **versamento ascitico**



Immunologia e Allergologia

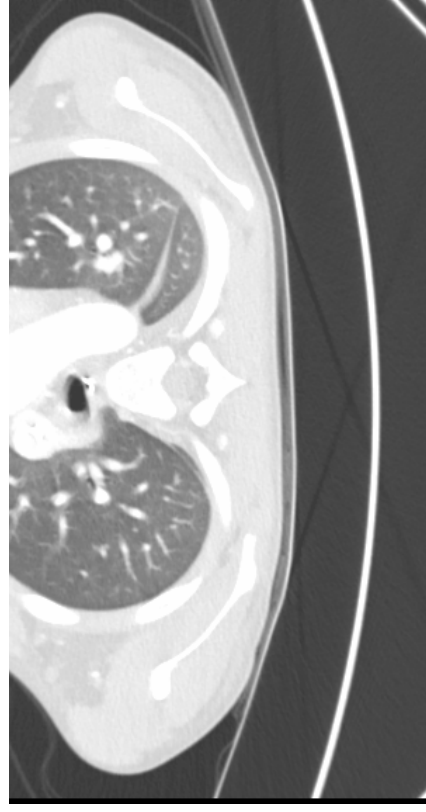
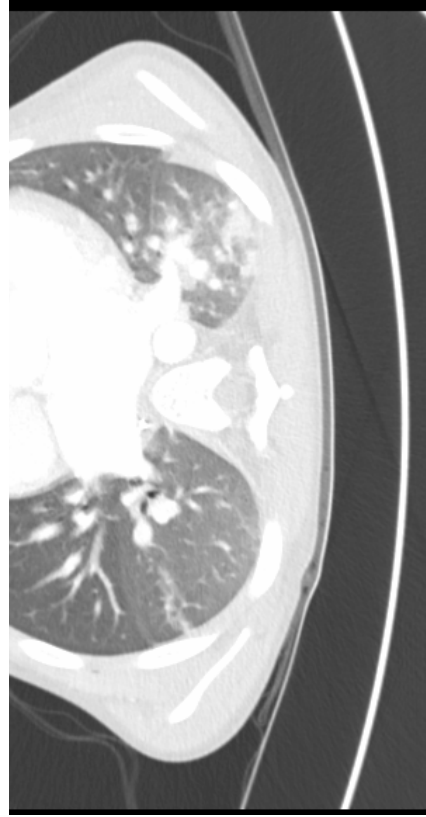
TEST DIAGNOSTICI PER L'INFEZIONE DA EBV: RICERCA DNA virale

PCR EBV quantitativa

81 300

paie vir/100000 WBC 0

TEST ESEGUITO SU LIQUIDO DI DRENAGGIO. RISULTATO ESPRESSO IN CV/mL



**Le condizioni cliniche di
Matteo continuano a
peggiorare e dopo 48 ore
dall'arrivo al Meyer viene
trasferito nel reparto di
Rianimazione**

Esami ematici

Pcr	37 mg/dl
Ves	56 mm/h
GB	11.400/ μ L
Hb	8.8 g/dl
PT	44%
aPTT	39
ALT	600 UI/L
LDH	480 UI/L
Ferritina	950 mg/dl
Trigliceridi	380 mg/dl
Giorno	+ 1

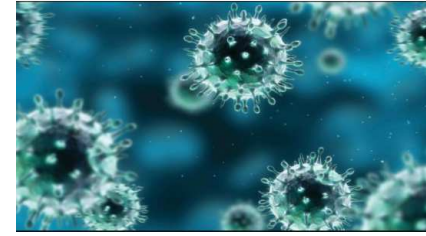
Matteo

**Sindrome da attivazione
macrofagica EBV
indotta**

Sara
7 anni



Sara



PROFILO MONONUCLEOSI

EBNA IgG

<3.00

U/ml

VCA IgM

>160.00

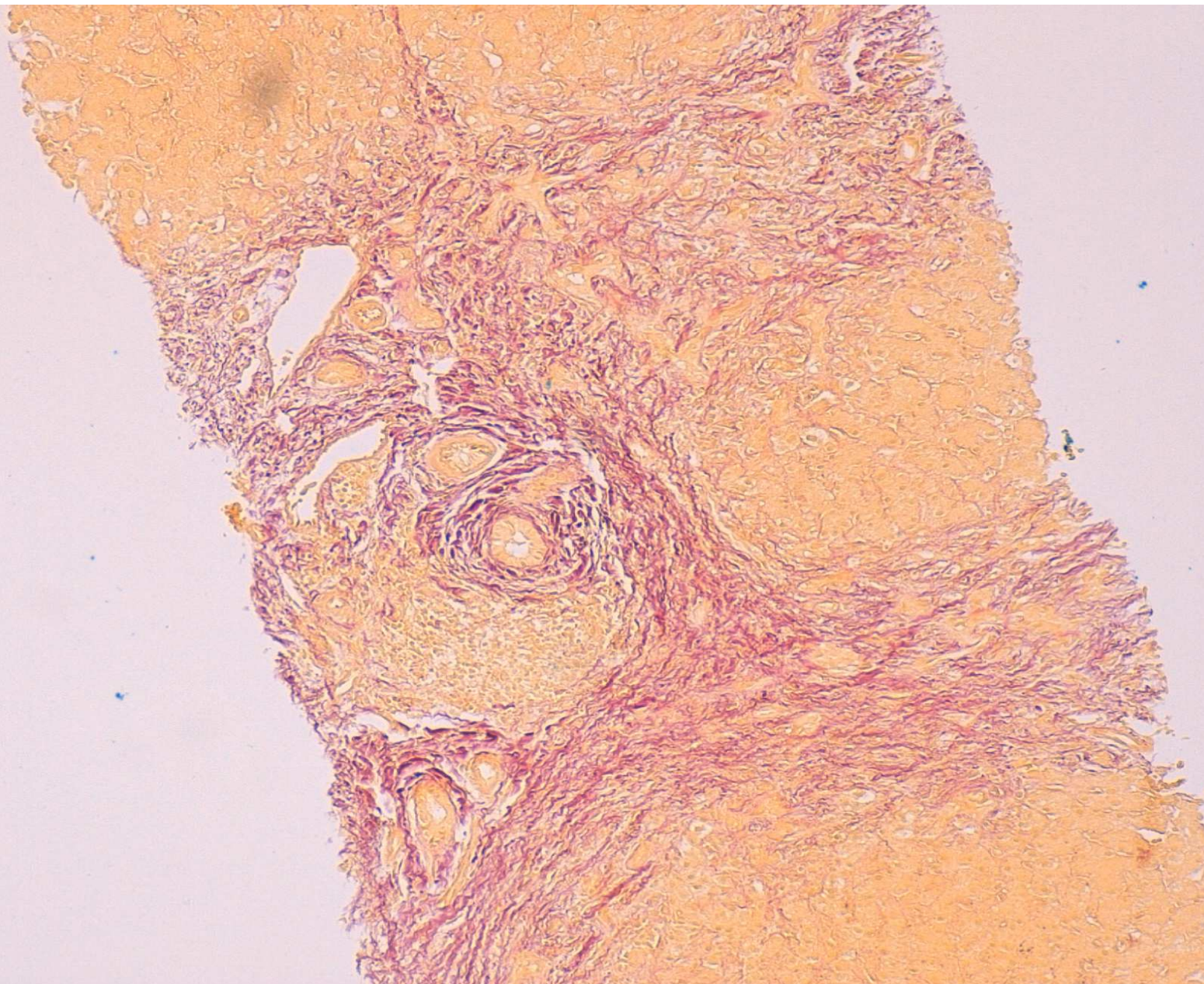
U/ml

**Sara viene dimessa con la
diagnosi di **mononucleosi
infettiva in fase acuta****

**Seguita in follow up presso
l'ambulatorio di Epatologia**

Esami ematici

ALT	800 UI/L	350 UI/L
ANA 1:640 ASMA 1:80		



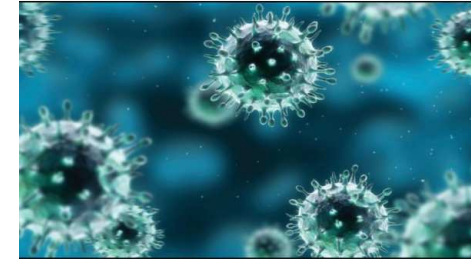
Sara
EAI tipo 1

EBV
indotta

Gioele
2 anni



Gioele



- **febbre elevata** associata a **eruzione micro e macro-papulare** ad evoluzione crostosa ed andamento ingravescente al cavo ascellare, radice arti, tronco e addome.
- **Esami ematici:** PCR 1.88 mg/dl, **leucocitosi (GB 35190/microL, N 44%)**.
- **Ecografia addome:** **epatosplenomegalia**. Non falde fluide in addome. Alcuni piccoli linfonodi nel tessuto adiposo mesenteriale, ipoecogeni, di dimensioni inferiori al centimetro, di verosimile significato flogistico-reattivo.
- **Rx torace:** Sfumata area di **addensamento parenchimale**, con broncogramma, in sede retrocardiaca sinistra. Diffusa accentuazione del disegno polmonare bilateralmente. Sfumata velatura del seno costofrenico laterale di sinistra.

Gioele



Consulenza dermatologica: lesioni purpuriche multiple follicolari con componente cheratinica, papulari a disposizione simmetrica bilaterale ascellare e toracica associata a febbre ricorrente e leucocitosi importante. Utile consulenza **oncoematologica** e sulla base degli esami in corso eventuale successivo prelievo bioptico.

PROFILO MONONUCLEOSI

VCA IgG

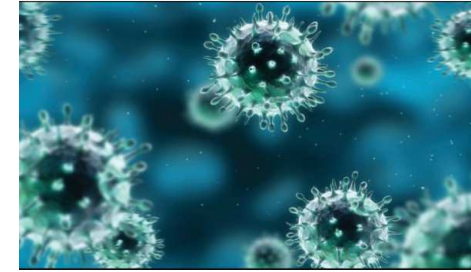
21

VCA IgM

153

PCR EBV sangue periferico 267 copie/ml

Gioele



Consulenza ematologica: Il quadro clinico attuale è compatibile con mononucleosi infettiva in atto. **Tuttavia, al fine di escludere definitivamente una leucemia, è necessario effettuare mieloaspirato:**

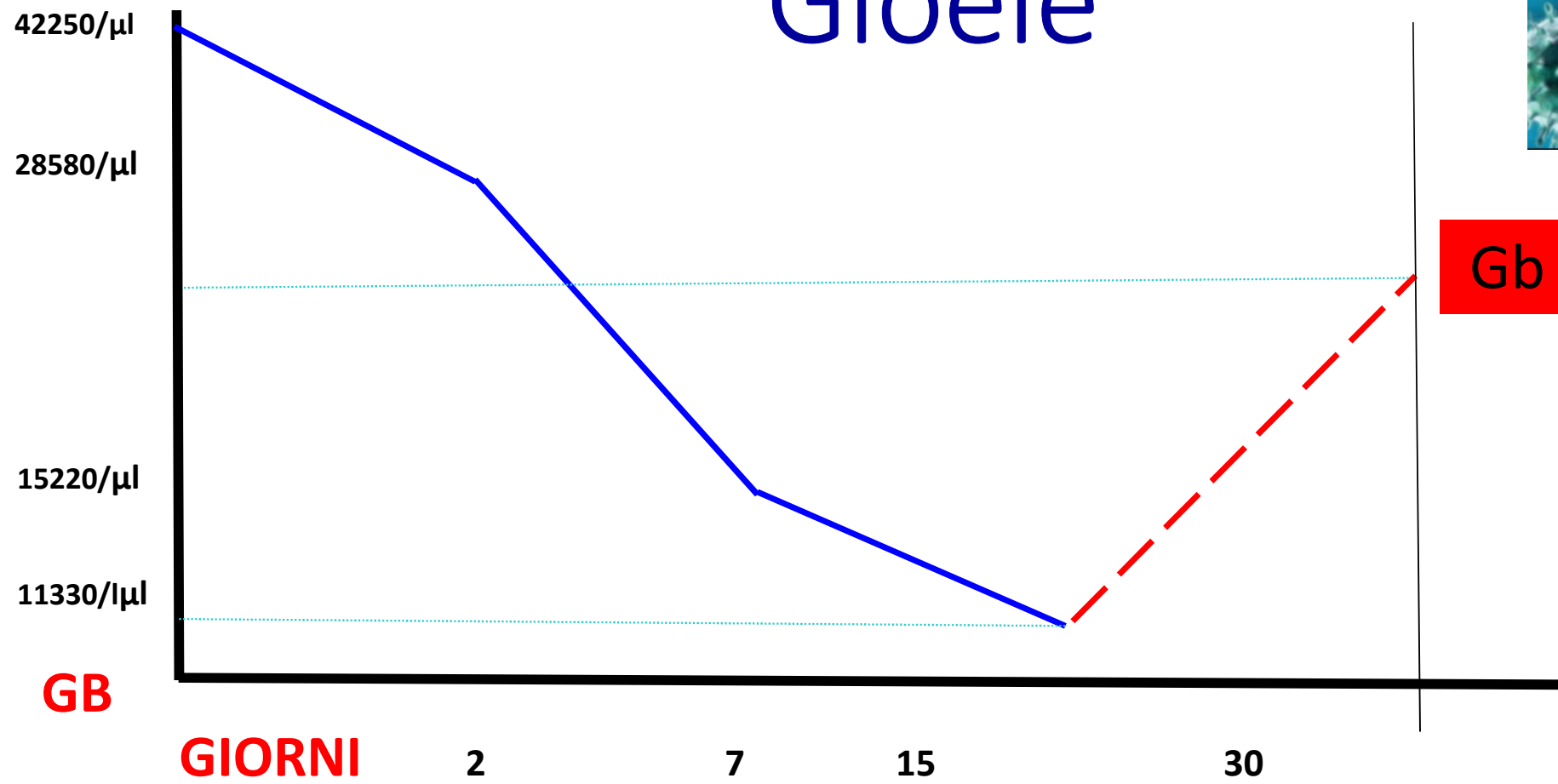
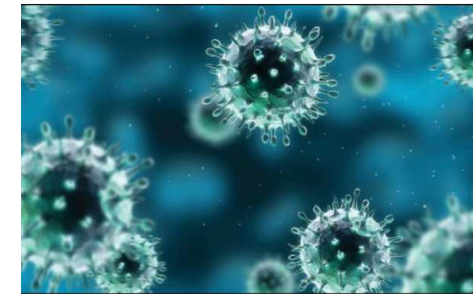
Mielogramma: cellularità ben rappresentata. megacariociti senza anomalie. Iperplasia mieloide; incremento eosinofili. Qualche monocita con vacuoli. Linea eritroide presente con rare forme binucleate. Rare plasmacellule. Qualche cellula in distruzione. Non blasti

Reazione leucemoide in corso di mononucleosi infettiva

Esami ematici

Pcr	1.4 mg/dl	0,9 mg/dl	0,5 mg/dl
Ves	11 mm/h	7 mm/h	9 mm/h
GB	42200/ μ L	28580/ μ L	15380/ μ L
Hb	11.5 g/dl	11.9 g/dl	11.4 g/dl
PLT	400.000/ μ L	391000/ μ L	457000/ μ L
ALT	48 UI/L	61 UI/L	52 UI/L
LDH	395 UI/L	356 UI/L	352 UI/
Acido urico	3.2 mg/dl	2.7 mg/dl	2,6 mg/dl
Ferritina	159 mg/dl	211 mg/dl	--- mg/dl
Trigliceridi	145 mg/dl	123 mg/dl	125 mg/dl
Giorno	+ 1	+ 2	+7

Gioele



Gb 20900/ μl

Gioele

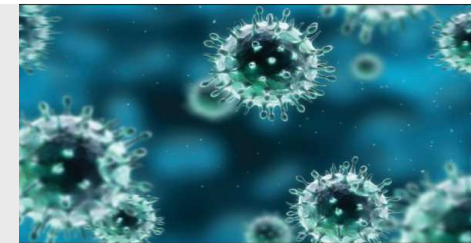
SINDORME DI DUNCAN

?

Marco
7 anni



Marco, 7 anni



In buona salute fino al pomeriggio : sbandamenti
si addormenta al risveglio stato confusionale

EO: buone le condizioni generali
stato confusionale importante
disorientamento ed allucinazioni

**Trasferito Meyer
clinica invariata**

Esami emat. ndn
ALT 220,
liquor neg,
TAC neg

Sost. tossiche urine: neg

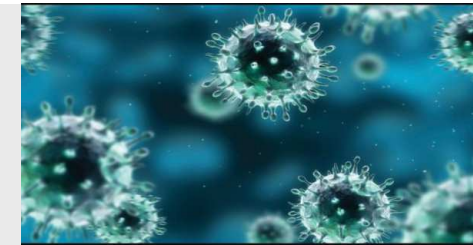
**EBV VCA IgM pos
EBVDNA liquor pos**

Il giorno dopo
quadro clinico normalizzato

Mononucleosi

0 6 ore


24 ore



**metamorfosi visiva
in corso
di mononucleosi
infettiva
[sindrome di "Alice
nel paese delle
meraviglie"]**

Lipkin WI & Hornig M.
Curr Opin Microbiol 2004;
7: 420-425

**gli oggetti appaiono più grandi o più
piccoli che nella realtà
il senso del tempo e dello spazio è
alterato**

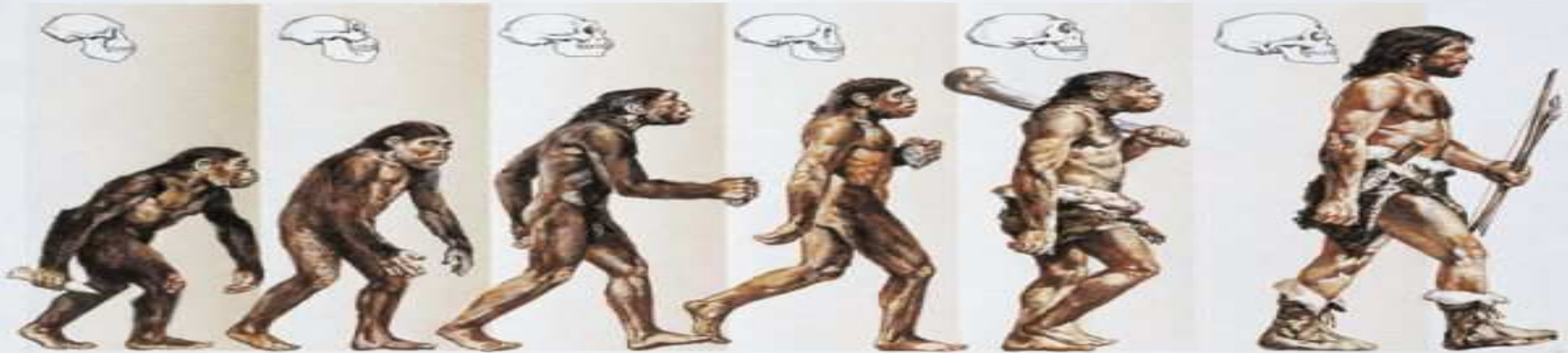


**... e questo è solo una
parte delle possibili
manifestazioni**

...e questo è un solo virus

Cosa si sapeva fino a poco tempo fa:

- Le malattie infettive sono patologie acquisite.
- La diversa risposta individuale ad uno stesso agente infettivo dipende dal diverso grado di virulenza e a fattori di rischio ambientali e costituzionali.
- Immunodeficienze primitive rappresentano un gruppo di malattie caratterizzate da aumentato rischio di malattie infettive”



Cosa sappiamo adesso:

- La **genetica** occupa un ruolo di primo piano nel condizionare il **decorso** di molte malattie infettive e la **probabilità** stessa **di sviluppare la malattia**.
- Una qualunque patologia infettiva può manifestarsi con un ventaglio di quadri clinici, in rapporto alla capacità dell'ospite di provvedere ad un'efficace clearance dell'agente microbico.

evolution of light





Sepsi

Mortalità per infezione in bambini adottati nati da **genitori deceduti** per sepsi 6 volte > rispetto alla popolazione generale e sovrapponibile a quella dei genitori naturali



Meningite Meningococcica

Rischio di malattia invasiva da **meningococco 10 volte >**
per i fratelli di bambini con meningite meningococcica
anche dopo mesi dal contatto con il caso indice



Mortalità per infezione

Alta concordanza di mortalità per malattie infettive tra **fratelli adottati** vissuti in contesti ambientali differenti.



Malattia invasiva Pneumococcica

Rischio di **ricorrenza** significativamente maggiore per **pazienti già ospedalizzati** per malattia invasiva da pneumococco (PID)

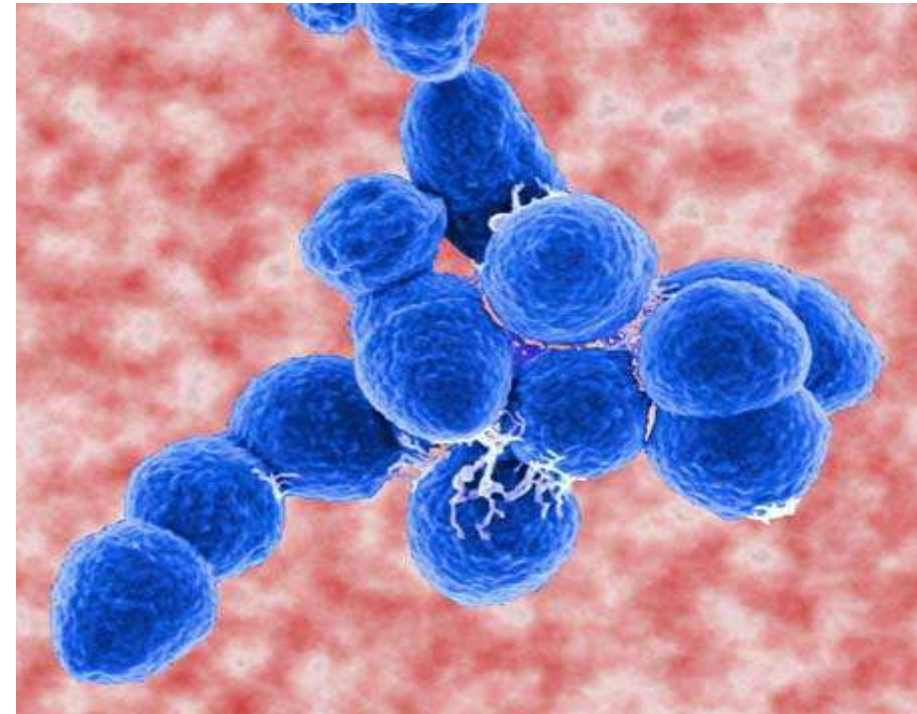
SUSCETTIBILITA' GENETICA ALLE INFEZIONI INVASIVE DA PNEUMOCOCCO (PID) :

Il **fattore di rischio** principale per PID nei bambini, oltre all'età, è proprio una **precedente infezione da pneumococco**.

Circa il 20-50% dei bambini sani ospita almeno 1 sierotipo di pneumococco nel rinofaringe

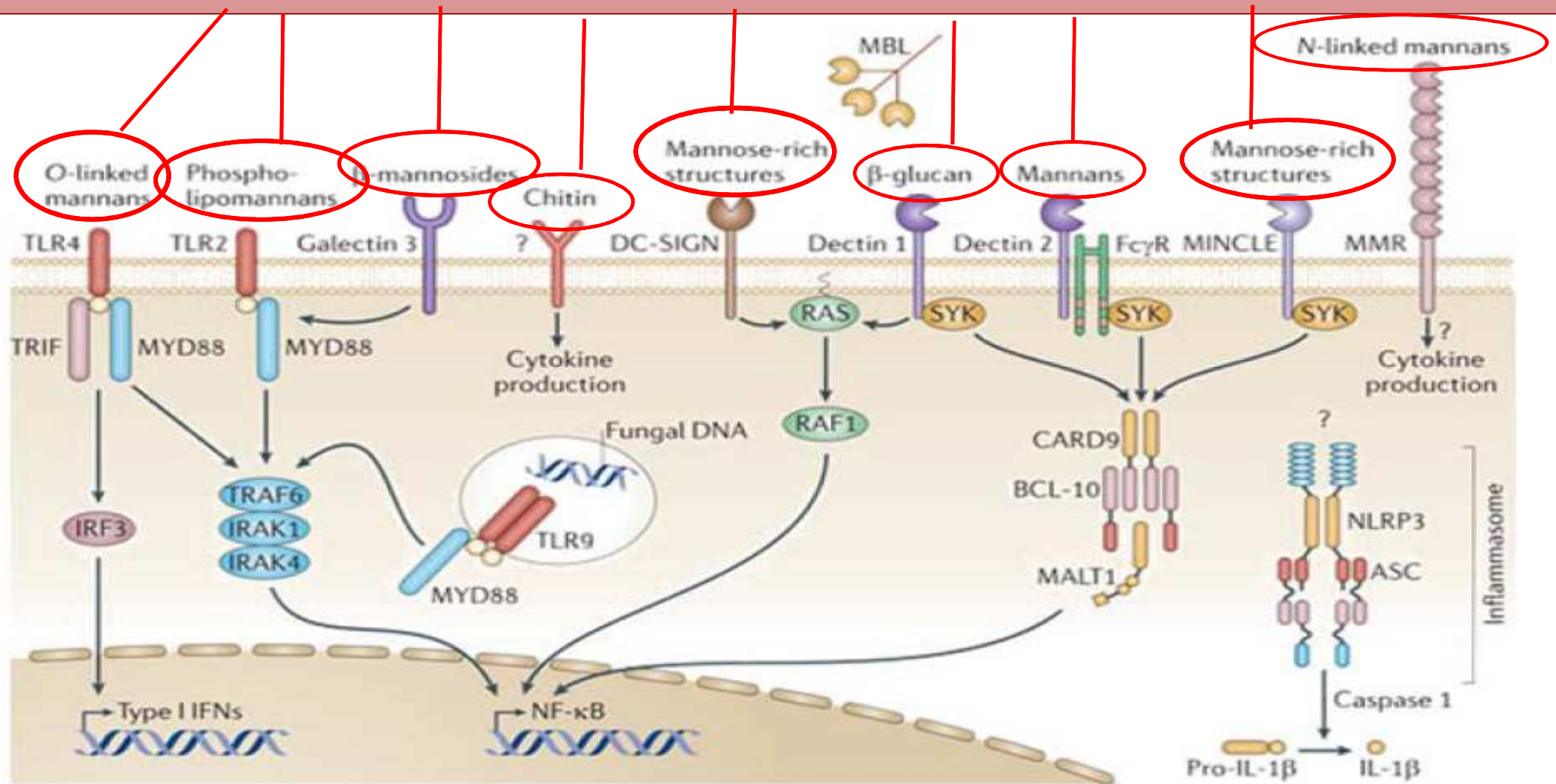
La rarità delle forme invasive nonostante l'alto tasso di carriage suggerisce che fattori genetici entrino in gioco nella predisposizione alla PID.

**difetti dell'immunità innata
geneticamente determinati**



Picard et al. 2003. Picard et al. 2011

PAMP – Pathogen associated molecular patterns



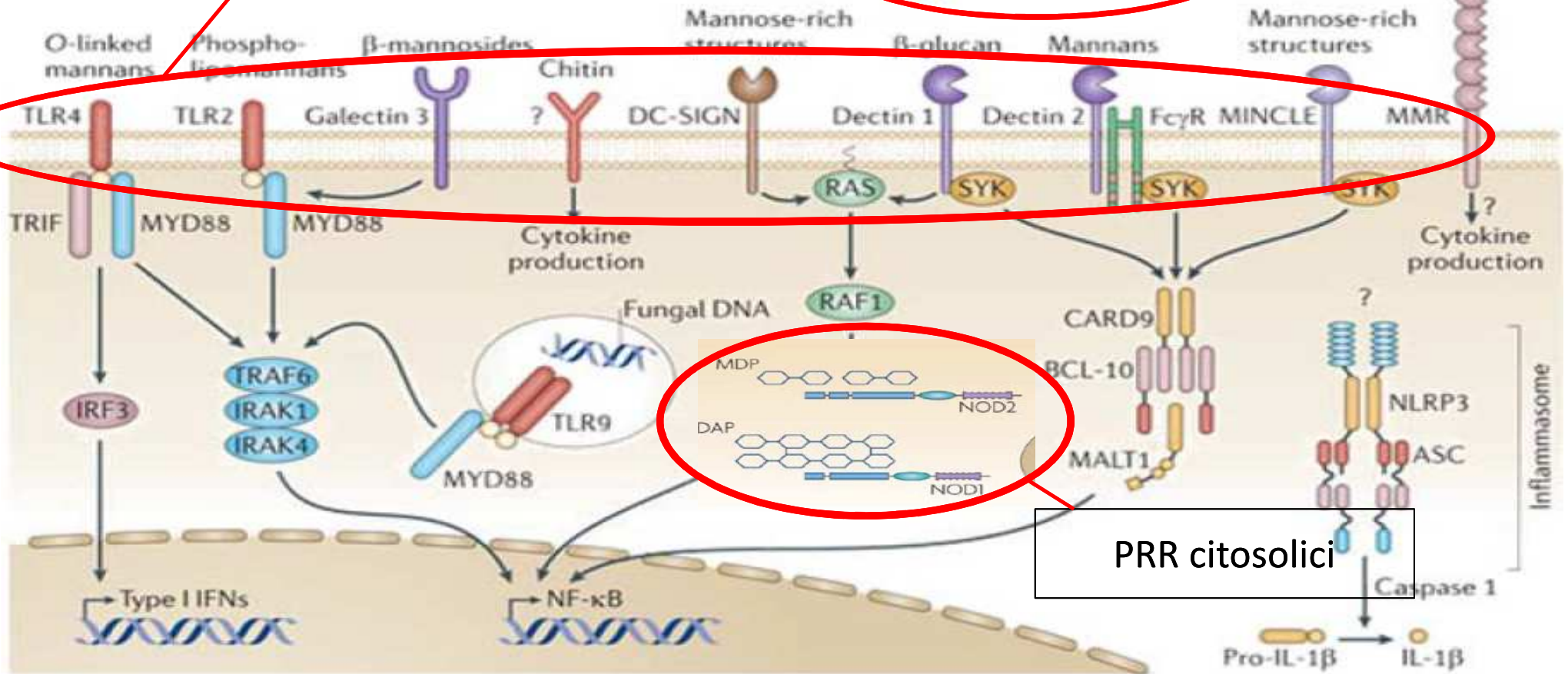
Picard C. (mod)

PRR – Pathogen recognition receptors

PRR trans-membrana

MBL
SP-A, SP-D, ecc..

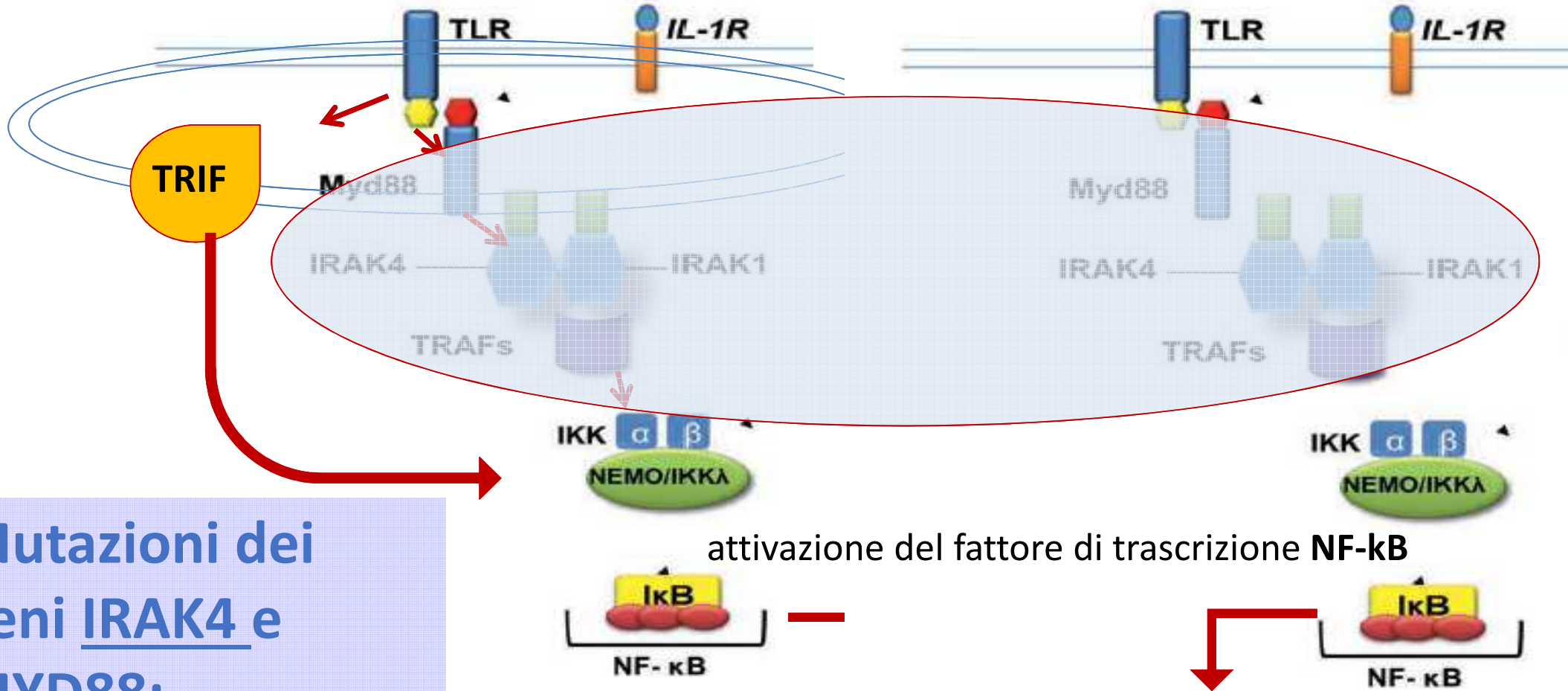
N-linked mannans
PRR solubili



PRR citosolici

TLR citosolici intracitoplasmatici
riconoscono Ac nucleici non self (virus funghi)

TLR transmembrana
riconoscono tutti gli antigeni di batteri



**Mutazioni dei
geni IRAK4 e
MYD88:**

Juan Liu. Et al. 2016

attivazione del fattore di trascrizione **NF-κB**

sintesi di citochine e chemokine proinfiammatorie
(**IL-1b , IL-6, IL-8, IL-12, TNF-a**)

SUSCETTIBILITA' GENETICA ALLE INFEZIONI INVASIVE DA PNEUMOCOCCO (PID) :

Mutazioni dei geni IRAK4 e MYD88:

- Si associano ad **infezioni invasive da piogeni** ma non da altri agenti infettivi.
- **Trasmissione AR**
- **Esordio < 2 anni** (oltre il 90% dei casi)
- Analoghe manifestazioni cliniche (**meningite, sepsi, artrite, osteomielite, ascessi**) da *Streptococcus pneumoniae* , *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*
- Caratteristica **assenza di febbre** (incapacità di produrre citochine pro-infiammatorie)
- **Mortalità è elevata (38%)** entro i primi 8 anni di vita
- Progressiva riduzione degli episodi invasivi con l'aumentare dell'età (probabilmente per lo sviluppo di meccanismi compensatori dell'immunità adattiva)

Il caso di Ambra

4 mesi

Anamnesi fisiologica: nella norma.

Vaccinazioni eseguite secondo calendario.

21/10 febbre (39 °C)  Augmentin

23/10 **convulsione** in corso di febbre a risoluzione spontanea

Accesso al PS

durante l'osservazione **crisi subentranti lateralizzate** a sinistra

Ricovero presso il reparto di **neurologia**

EO all'ingresso: Vigile, reattiva e relazionale. Aggancia e segue con lo sguardo. Non apparenti deficit neurologici. Restante EO nella norma.

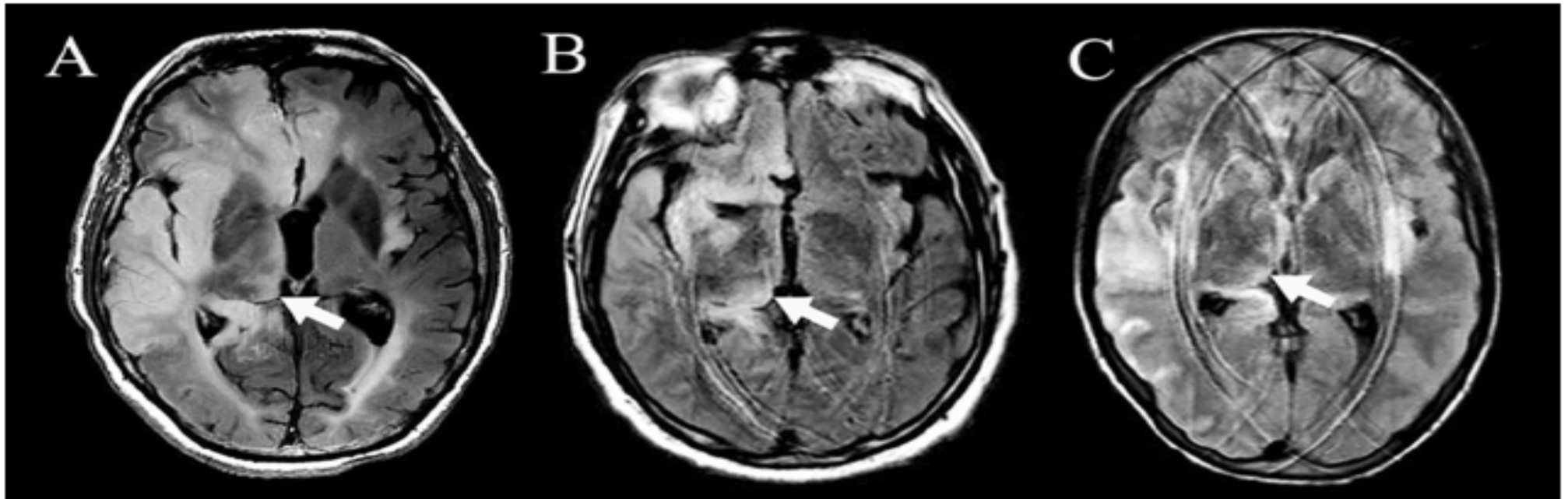
Esami ematici: nella norma, indici di flogosi negativi

EEG: crisi multifocali subcontinue e subcliniche in sonno, in fase intercritica tracciato monomorfo con anomalie lente bilaterali ed anomalie parossistiche periodiche prevalenti sulle regioni temporali.

Ecografia trans-fontanelle: nella norma



Intrapresa terapia con fenobarbital e fenitoina



25/10

RMN encefalo:

In sede cortico-sottocorticale bilateralmente estese molteplici aree di iperintensità in T2. Ulteriori aree dello stesso tipo nei talami. Discreta impregnazione leptomeningeale in corrispondenza delle aree cerebrali di alterato segnale. **Quadro compatibile con meningoencefalite.**

25/01 persistenza di febbre elevata e convulsioni

Esami ematici: indici di flogosi negativi.

EO: Fontanella pulsante. Non rash. Non segni di localizzazione infettiva.



Rachicentesi

Chimico fisico liquor: limpido, incolore, glicorrachia 58 mg/dl (v.n. 50-80);
proteine 64 mg/dl (v.n. 20-50); WBC 52/ μ l (v.n. <10); mn 98%, pmn 2%.

Ceftriaxone 600 mg/die
Aciclovir 170 mg per 3 vv/die
Decadron 1 mg per 4 vv/die

Coltura su liquor (25/10): negativa.

PCR virus e batteri nel liquor (25/10):
positività per **Herpes Simplex 1**

Follow up a 1 mese

**Progressivo sviluppo di spasmi e movimenti
distonici/discinetici**



21/11

EEG: tracciato asimmetrico
con attività lenta; anomalie
parossistiche intermittenti
multifocali in regione fronto-
temporale sinistra; prolungato
cluster di spasmi asimmetrici

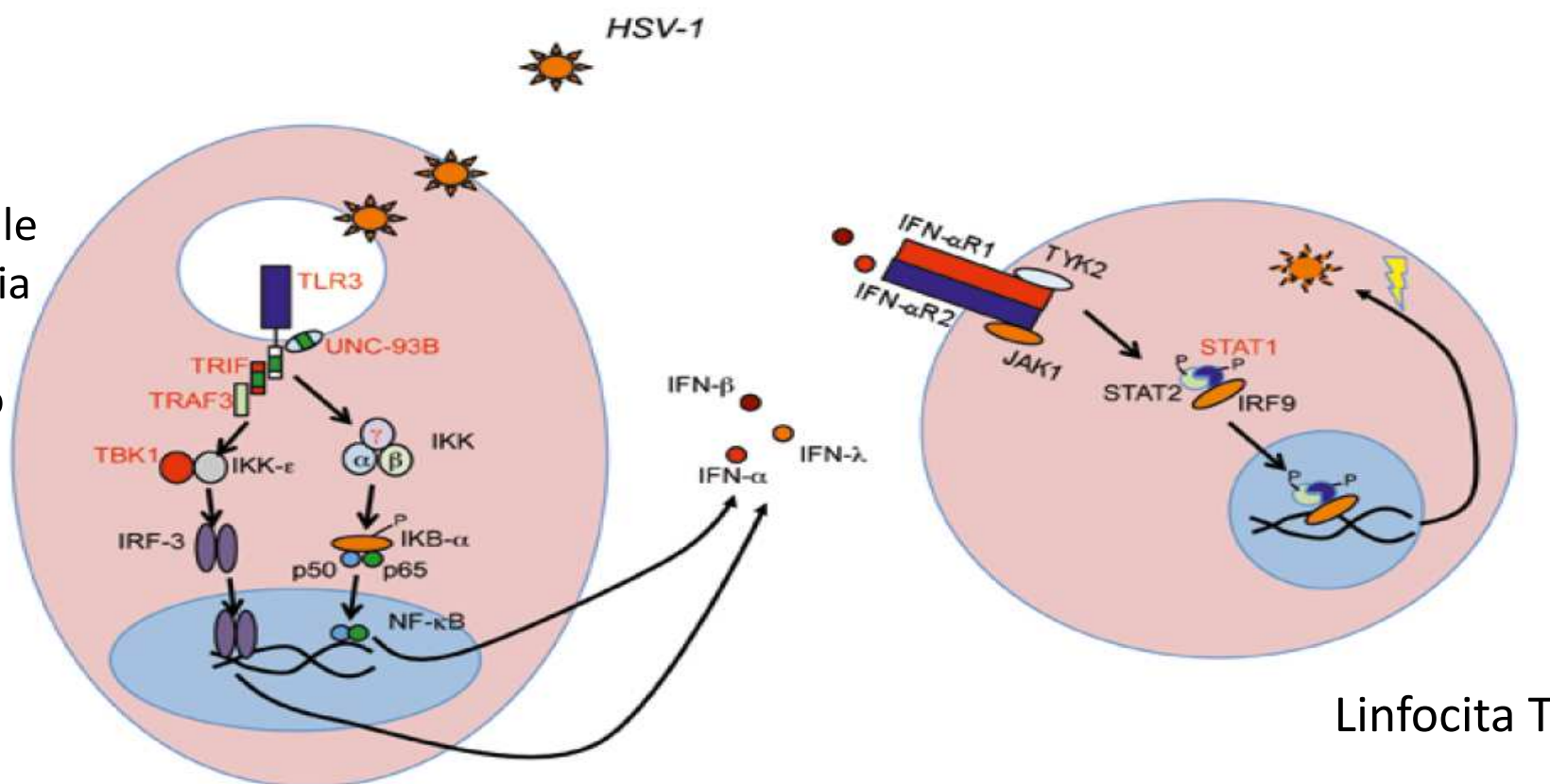


Nei mesi successivi progressiva compromissione degli aspetti
relazionali e perdita delle capacità deglutitorie

SUSCETTIBILITA' GENETICA ALLO SVILUPPO DI ENCEFALITE ERPETICA (HSE):

A lungo ritenuta patologia esclusivamente acquisita, la HSE è stata di recente associata a difetti genetici che interessano proteine coinvolte nella via di segnale mediata da TLR-3

TLR3 espresso sulla membrana endosomiale riconosce RNA a doppia elica (prodotto intermedio obbligato generato durante la replicazione di HSV)



Cellula presentante l'antigene

Linfocita T

Casrouge et al., 2006

SUSCETTIBILITA' GENETICA ALLO SVILUPPO DI ENCEFALITE ERPETICA (HSE):

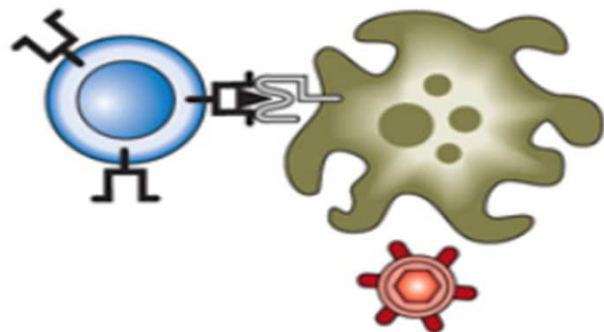
Esperimenti in vitro hanno dimostrato che nell'encefalite erpetica il difetto genetico del TLR 3 è determinate solo a livello di stipiti cellulari del sistema nervoso centrale (neuroni, oligodendrociti e astrociti) e non in cellule del sistema ematopeitico.



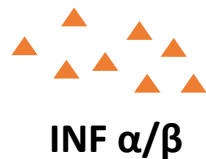
Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity

In pazienti con TLR3 mutato...

A livello di cute, mucose, sangue, linfonodi (cellule dendritiche presentanti l'antigene)

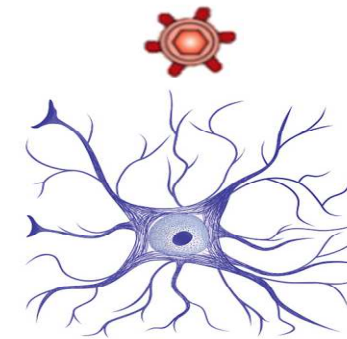


TLR3-independent pathways



INF α/β

A livello del sistema nervoso centrale (astrociti, oligodendrociti)



Only TLR3-dependent pathways

NO INF α/β

Suscettibilità genetica alle infezioni batteriche, fungine e virali: quando pensarci?

MALATTIE BATTERICHE

INVASIVE (con iniziale scarsa risposta flogistica, ma rapido e grave decorso)

MICOBATTERIOSI/BCGite

DISSEMINATE (anche ceppi non molto virulenti)

SALMONELLOSI SEVERE

!!!!

PENSARCI SOPRATTUTTO SE CASI FAMILIARI...

**ENCEFALITI DA HSV,
INFEZIONI SEVERE DA EBV**

INFEZIONI INVASIVE DA

MICETI (aspergillosi, criptococcosi, candidosi invasive)

MA NON SONO IMMUNODEFICIENZE CLASSICHE...

...pensarci anche se..

Precedenti **buone condizioni generali** (crescita staturale-ponderale buona, no ritardo psicomotorio)

Non gravi infezioni precedenti

Esami immunologici di I e II livello spesso nella norma

(emocromo, immunoglobuline sieriche, sottopopolazioni linfocitarie, test di funzionalità granulocitaria, test di funzionalità del complemento)

Matteo, 16 anni



- Non antecedenti patologici di rilievo. Frequenta la III classe dell'Istituto Tecnico Agrario. Pratica canottaggio a livello agonistico.
- Dal 21/03 febbre associata a faringodinia, tosse secca ed artralgie, persistente nonostante terapia antibiotica
- Rx torace: lieve ispessimento trama bronchiale in sede paracardiaca e perilare.

Persistenza di febbre intermittente ed artralgie migranti, si ricovera



- GB 26740/ μ L, N 89,9%, L 6,5%; PCR 14,9 mg/dL, VES 79 mm/h
- Ferritina 7685 ng/mL. Grave linfopenia alle sottopopolazioni linfocitarie.
- **Terapia con ampicillina/sulbactam, gentamicina e doxiciclina**
- Negative le indagini infettivologiche: emocoltura, TAS e antiDNasi B, sierodiagnosi, Bartonella, Listeria, Borrelia, Brucella, PCR batteriche e virali, antigene Legionella. Sierologia per mononucleosi come da infezione pregressa. Quantiferon indeterminato. Negativa l'autoimmunità. Nella norma IgG, IgA, IgM, IgD.
- **Striscio periferico ed aspirato midollare: negativi; TAC Torace Addome NEG**

- Tre boli **metilprednisolone** 1 gr/die (10-12/04), quindi **prednisone** per os con scomparsa della febbre e delle artralgie, normalizzazione di emocromo ed indici di flogosi



- *Con la riduzione della terapia steroidea ricompare la febbre*

Negativi:

- Rx torace,
- eco addome con studio spessore anse,
- RM total body,
- ecocardiografia,
- II° aspirato midollare





HHS Public Access

Author manuscript

Semin Immunopathol. Author manuscript; available in PMC 2016 January 01.

Published in final edited form as:

Semin Immunopathol. 2015 July ; 37(4): 387–394. doi:10.1007/s00281-015-0493-5.

New monogenic autoinflammatory diseases—a clinical overview

Scott W. Canna¹ and **Raphaela Goldbach-Mansky²**

Scott W. Canna: scott.canna@nih.gov; Raphaela Goldbach-Mansky: goldbacr@mail.nih.gov

¹Autoinflammatory Pathogenesis Unit, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, NIH, Bldg. 10, room 13c103, 10 Center Dr., Bethesda, MD 20892, USA

²Translational Autoinflammatory Disease Section, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, NIH, Bldg. 10, room 6D47B, 10 Center Dr., Bethesda, MD 20892, USA

Abstract

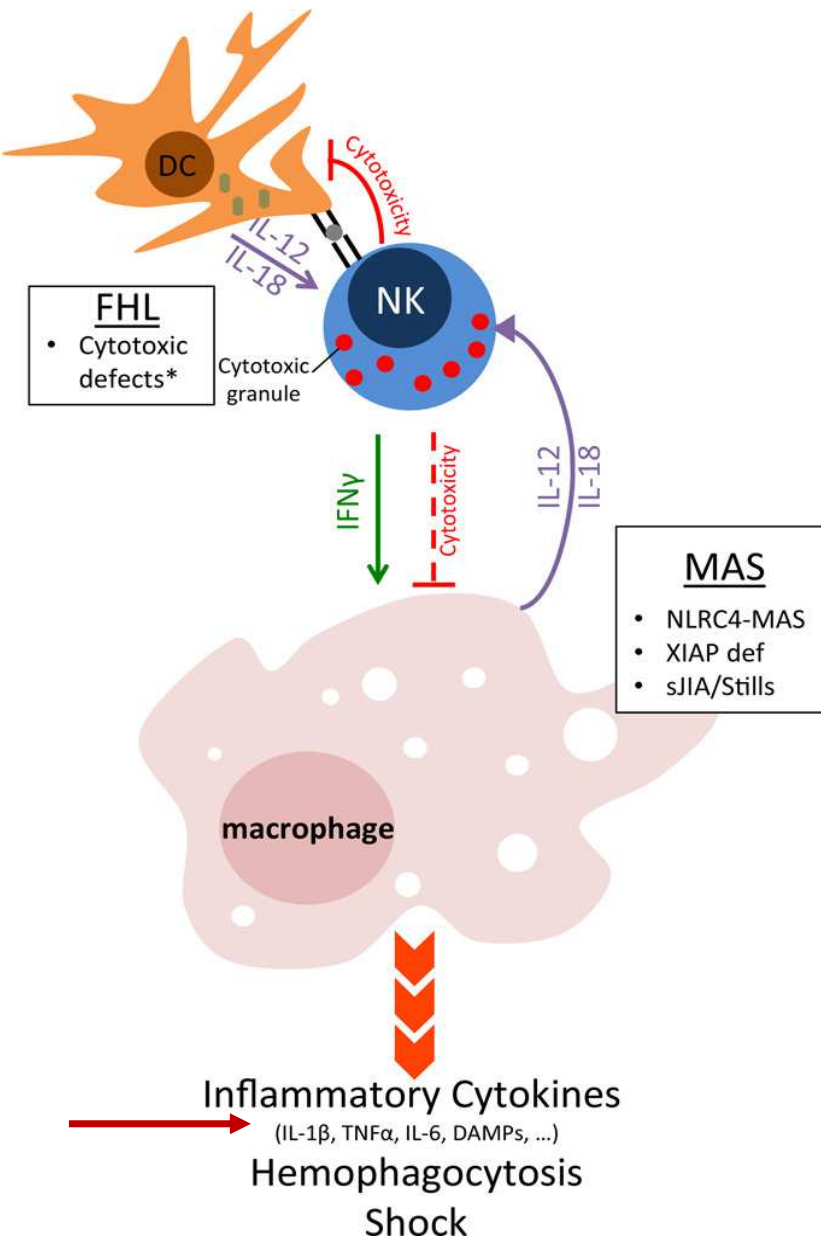
Translating pathogenic insights gained from monogenic defects that cause autoinflammatory diseases into novel therapies has dramatically improved the lives of patients with these syndromes. The last 15 years have focused on the central role of IL-1 in driving autoinflammatory phenotypes and on therapies blocking IL-1 signaling. Recent discoveries from patients unresponsive to IL-1

Sindromi autoinfiammatorie:

- Differenti sindromi causate da difetti monogenici che determinano iperproduzione di mediatori pro-infiammatori (IL1, IL18, IFN,...)
- Episodi di infiammazione *sine causa*
- Elevata variabilità clinica
- Coinvolgimento del sistema immunitario innato
- Assenza di autoanticorpi o linfociti T antigene-specifici

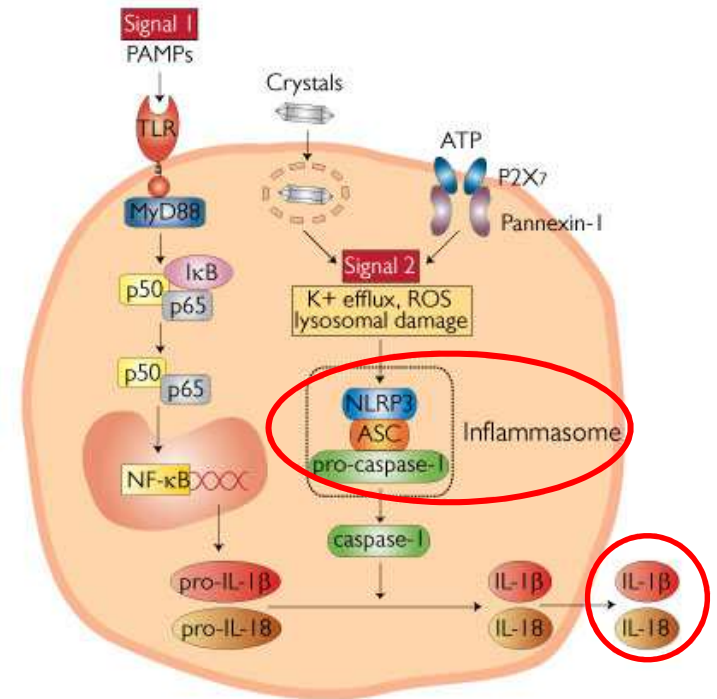


SINDROME AUTOINFIAMMATORIA DA IPERPRODUZIONE IL-18



“INFLAMMASOMOPATIE”
(NLRP3, NLRC4, CARD8)

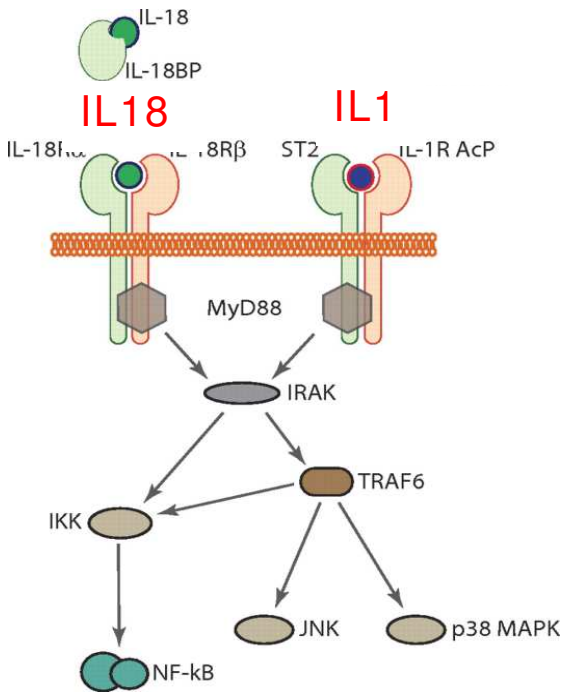
Dentro al macrofago...



lunghe analisi genetiche sono state intraprese...

... ma Matteo voleva tornare velocemente in acqua con la canoa!

... ma non c'è un inibitore specifico dell'IL18 nè del suo recettore!



Dal 17/05 intrapresa terapia con **Kineret (Anakinra) 100 mg/die s.c.** (antagonista recettore IL-1)

Completa risoluzione di febbre, artralgie, astenia e progressiva riduzione degli indici di flogosi



A
N
A
K
I
N
R
A



- Stabile remissione clinica e laboratoristica
- Dal 01/08 Anakinra 100 mg a giorni alterni
- In corso genetica per sindromi con iper-IL18 (mutazioni NLRC4)

*di bambini con
immunodeficit*

grazie per l'attenzione

*massimo resti
meyer
firenze*

Vaccinando su e giù per lo stivale

4^a edizione