

*...di bambini con
immunodeficit*

*massimo resti
meyer
firenze*

Vaccinando su e giù per lo stivale

4^a edizione



LES

Femmina, adolescente, 13 anni

Anemia

Piastrinopenia

Stanchezza

Febbricola

Rash a farfalla su naso e guance

Quanto sono rari i difetti congeniti dell'immunità?

Patologia	Frequenza
Artrite reumatoide	1
Diabete tipo I	1
Sclerosi multipla	100
LES	40
CVID	8 (=1:12.500)
Scleroderma	1

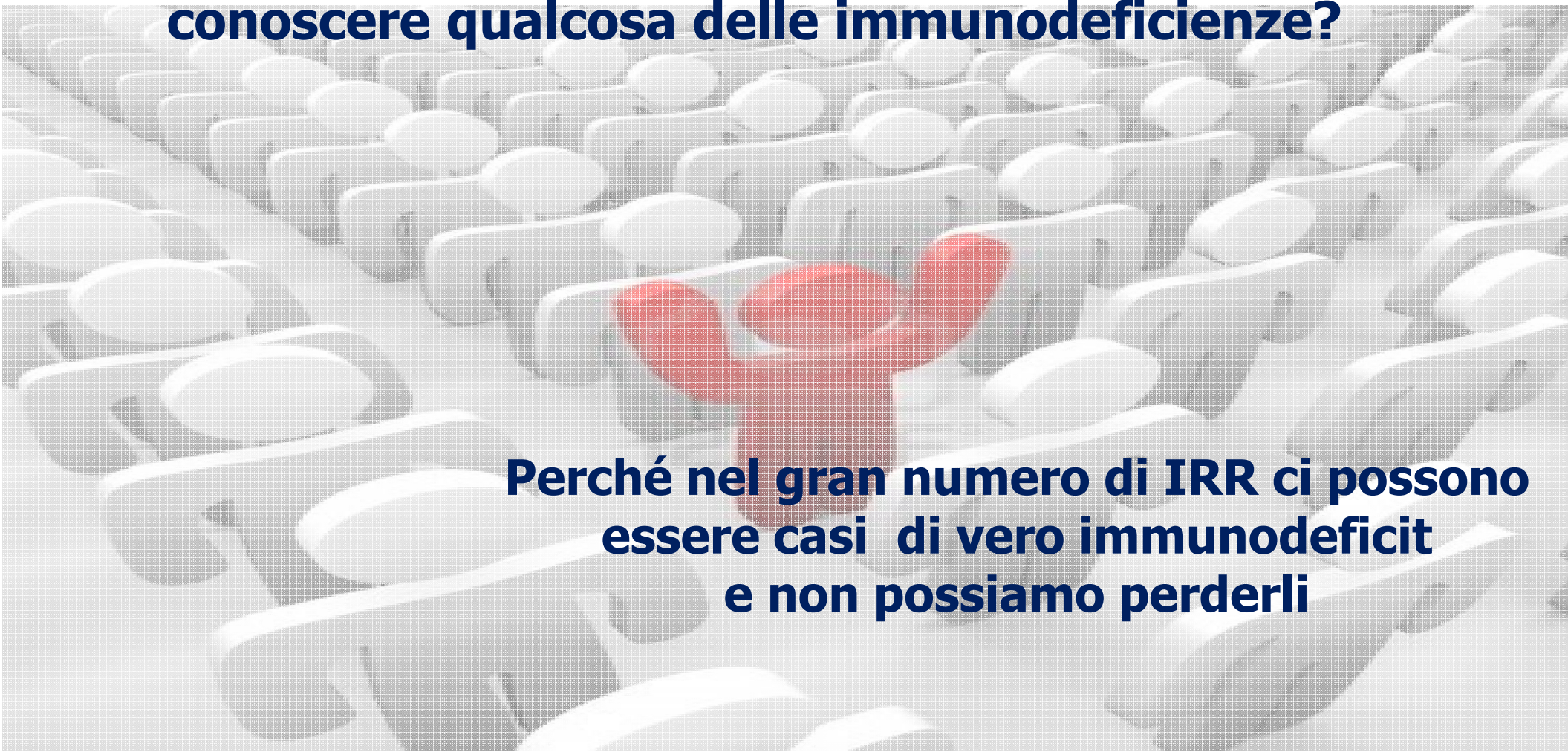
Tutte le PID 83 in 10⁵

Bousfiha AA, 2013

S. di DiGeorge
(1:6000)

Helen Chapel, ESID 2008

**A cosa può servirci, nel nostro quotidiano,
conoscere qualcosa delle immunodeficienze?**

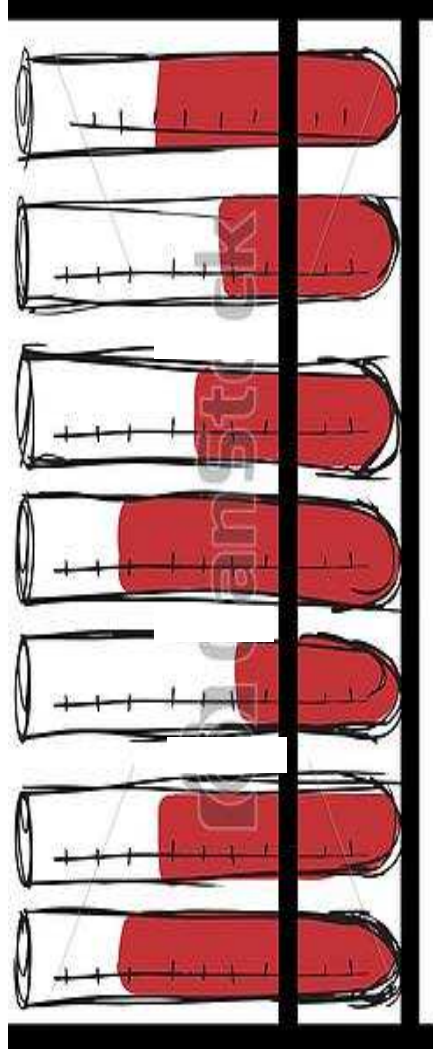


**Perché nel gran numero di IRR ci possono
essere casi di vero immunodeficit
e non possiamo perderli**

Gli esami di I livello

Emocromo

Immunoglobuline



Giovanni

Nato a termine, nessun problema

durante i 4 mesi successivi

Accrescimento scarso, nessuna infezione

a 4 mesi

Si ricovera per : Rinite, febbre, dispnea e arresto della crescita.



EMATOLOGIA

Emocromo		
WBC (Globuli bianchi)	2.93 *	x 10 ³ /µl 4.10 - 12.00
RBC (Globuli rossi)	4.82	x 10 ⁶ /µl 4.30 - 5.80
HGB (Emoglobina)	11.1 *	g/dl 12.6 - 17.0
HCT (ematocrito)	32.7 *	% 36.0 - 49.0
MCV (vol. corp.medio)	68.0 *	fl 76.0 - 88.0
MCH (contenuto Hb)	23.1 *	pg 25.0 - 31.0
MCHC (concentrazione Hb)	34.0	g/dl 32.5 - 37.0
RDW (Indice di Anisocitosi)	16.2	% 11.6 - 16.5
HDW (Indice di Anisocromia)	3.41 *	g/dl 2.20 - 3.20
PLT (piastrine)	212	x 10 ³ /µl 190 - 460
MPV (Volume Corp.Medio piast.)	7.3	fl 7.1 - 10.0
Neutrofil	65.9	% 35.0 - 70.0
Linfociti	18.2 *	% 20.0 - 60.0
Monociti	10.4	% 2.0 - 15.0
Eosinofili	2.8	% 0.0 - 6.0
Basofili	0.1	% 0.0 - 3.0
Luc (Large Unstained Cells)	2.6	% 1.0 - 10.0



Giovanni

PCR 0,8

ALT 39

AST 89

creatinina 0,5

Rapido miglioramento clinico.

Viene dimesso con diagnosi:
Virosi con leucopenia post infettiva

Giovanni

Dopo 2 mesi

Si ricovera al Meyer in gravi condizioni generali:

polmonite da CMV

encefalite da CMV

Esami: GB 800/mm³; linfociti 80/mm³

il giorno successivo la diagnosi : (ADA-SCID)

immediato inizio terapia sostitutiva ma avrà esiti per encefalite da CMV

...si poteva sospettare prima?



Giovanni



EMATOLOGIA

Emocromo

WBC (Globuli bianchi)	2.93 *	$\times 10^3 / \mu\text{l}$	4.10 - 12.00
RBC (Globuli rossi)	4.82	$\times 10^6 / \mu\text{l}$	4.30 - 5.80
HGB (Emoglobina)	11.1 *	g/dl	12.6 - 17.0
HCT (ematocrito)	32.7 *	%	36.0 - 49.0
MCV (vol. corp.medio)	68.0 *	fl	76.0 - 88.0
MCH (contenuto Hb)	23.1 *	pg	25.0 - 31.0
MCHC (concentrazione Hb)	34.0	g/dl	32.5 - 37.0
RDW (Indice di Anisocitosi)	16.2	%	11.6 - 16.5
HDW (Indice di Anisocromia)	3.41 *	g/dl	2.20 - 3.20
PLT (piastrine)	212	$\times 10^3 / \mu\text{l}$	190 - 460
MPV (Volume Corp.Medio piast.)	7.8		
Neutrofil	65.9		
Linfociti	18.2 *	%	20.0 - 60.0
Monociti	10.4	%	2.0 - 15.0
Eosinofili	2.8		
Basofili	0.1	%	0.0 - 5.0
Luc (Large Unstained Cells)	2.6	%	1.0 - 10.0

val.ass= 1931/mm³

val.ass= 533/mm³

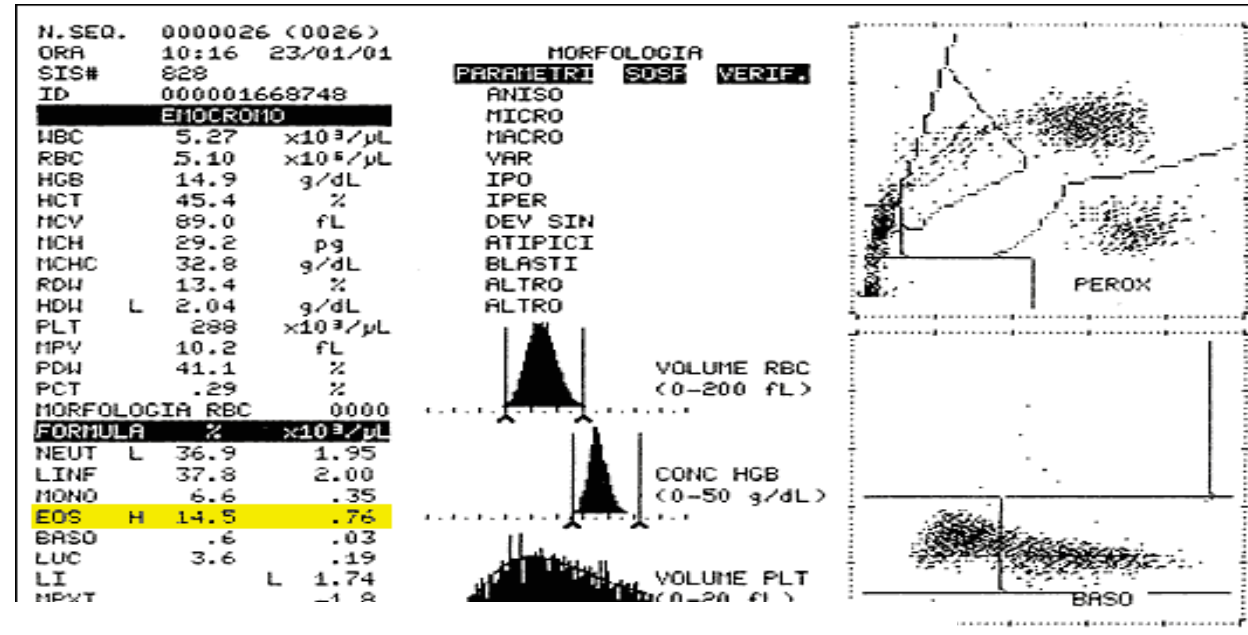
Prestare attenzione all'emocromo: Attenzione alla linfopenia

La nostra prima valutazione è numerica....

L'emocromo

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

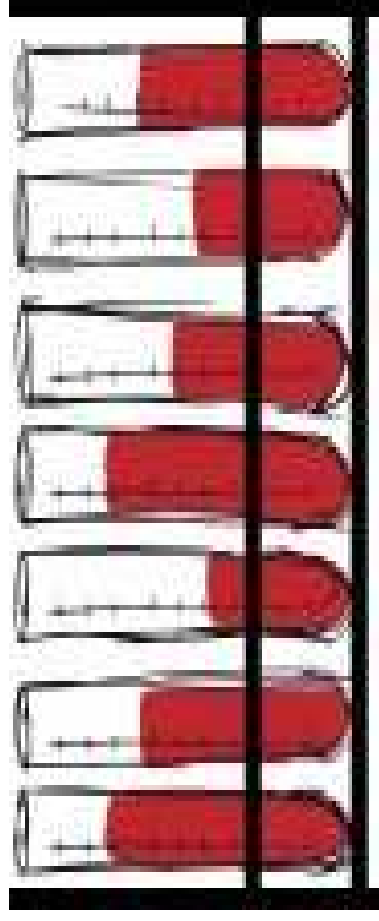
neutropenia
severa)



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

Passiamo agli esami di II livello

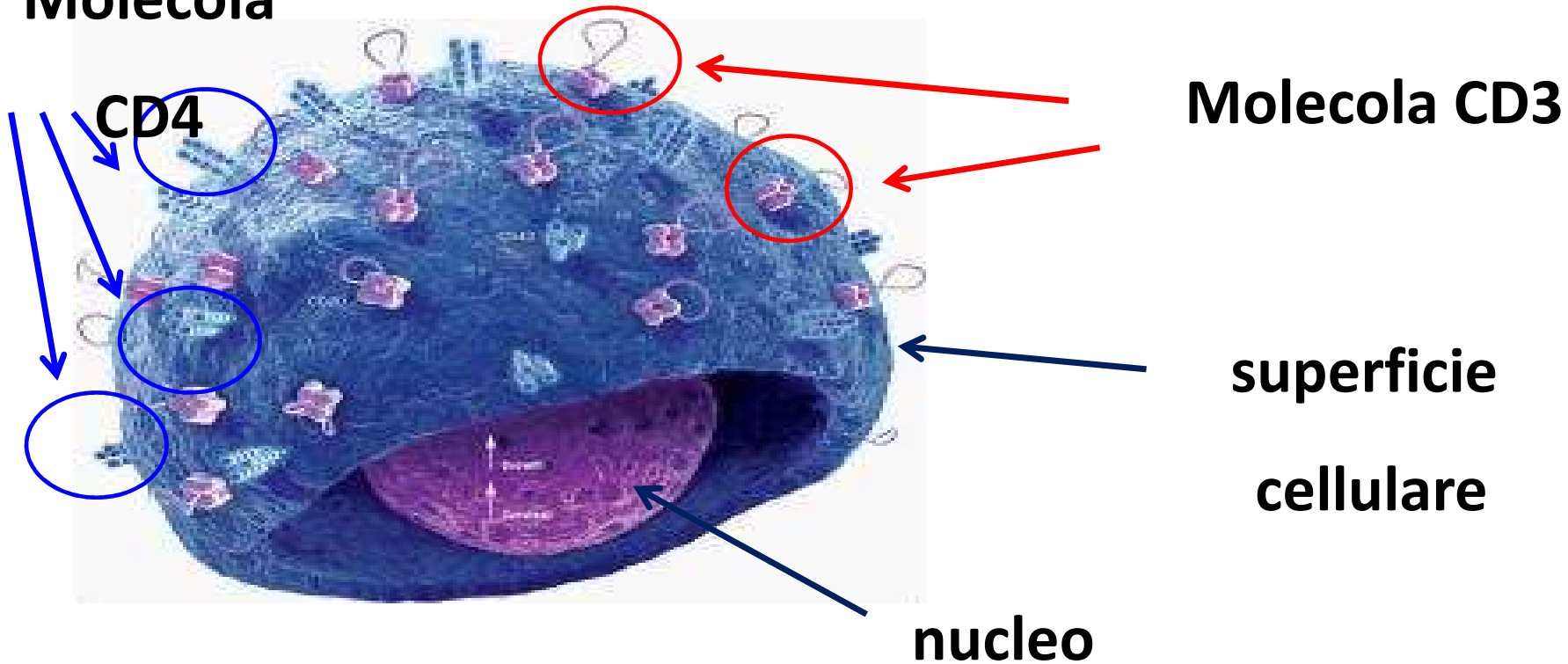
1) Sottopopolazioni linfocitarie



CD3+	Linfociti T totali

Linfociti T CD4 positivi: Perché questo nome?

Molecola



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

Hanno funzioni peculiari

Federico 2 mesi

Ha tosse da 8 giorni, non migliora con antibiotico

Disappetente

Emocromo:

GB: 8050/mm³

Neutrofili: 67% (5393)

Linfociti: 27% (2170)

Monociti: 4% (402)

Eosinofili: 1,5% (136)

Basofili: 0,5% (40)

PCR: 10 (VN \leq 10)

Stick urine: ok

Viene inviato all'ospedale di zona





Al torace:

Lieve ombreggiatura della base
di sinistra,
Sospetta lieve broncopolmonite
virale

Ricerche eziologiche:

Anticorpi anti Mycoplasma e Clamydia: neg

RT-PCR su tampone faringeo: Parainfluenza 3



Nei giorni successivi ricomincia ad alimentarsi

Cresce di peso 150 g durante il ricovero (10 giorni)

- Emocromo invariato
- PCR persiste negativa
- Rx torace dopo 7 giorni dal precedente:
risoluzione del quadro

Dimesso: riaffidato al pediatra

Rientra dopo 2 giorni

Emocromo:

GB: 8500/mm³

Neutrofili:65% (5525)

Linfociti: 28% (2380)

Monociti: 5% (425)

Eosinofili:1,5% (128)

Basofili:0,5% (43)

PCR:10 (VN \leq 10)

Stick urine: ok

Appetito scarso

Ha perso 40 g in 2 giorni

IgG= 343 mg/dl (VN:230-1000)

IgA= 22 mg/dl (VN:5-140)

IgM= 20 mg/dl (VN:8-70)



Il quadro respiratorio peggiora

In 4^a giornata compaiono rumori umidi a destra

- Rx: addensamento lobo superiore dx
- Frequenza respiratoria 48-60/min,
- Sat O₂ 90%
- Broncoaspirato:
- *Pseudomonas aeruginosa*



Test del sudore

Normale

Esame Rx digerente per ab ingestis

Normale

Emocromo: GB: 12000/mm³; Neutrofili: 65% (7800), Linfociti: 29% (3528)

Sottopopolazioni linfocitarie

CD3: 3% (n.ass. 106)

VN: 55-80% (n.ass. >2000)

CD4: 3% (n.ass. 106)

VN: 30-50% (n.ass. >700)

CD8: 1% (n.ass. 35)

VN: 14-38% (n.ass. >350)

CD19: 85% (n.ass. 2989)

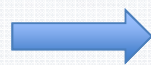
VN: 6-25% (n.ass. 500-1500)

NK: 2% (n.ass. 71)

VN: 5-25% (n.ass. 200-700)

E' una immunodeficienza severa combinata
(SCID)

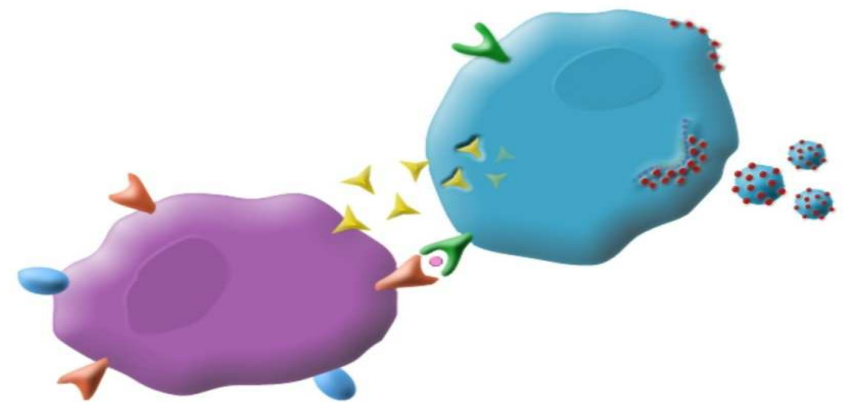
- Esami funzionali
- Analisi genetica



JAK3

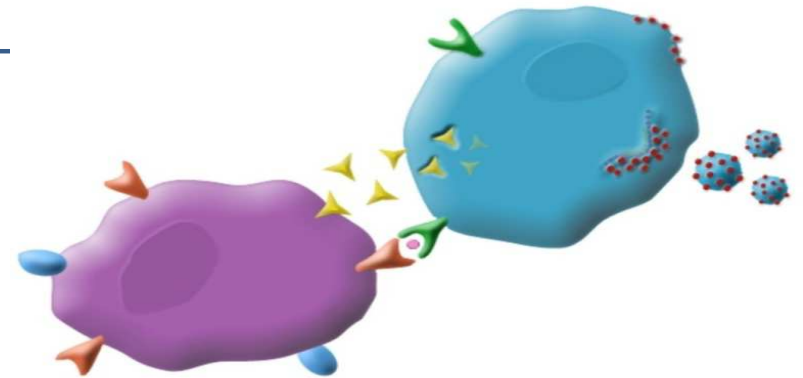
- Profilassi antibiotica, antifungina, antivirale, IgG ev
- Programmiamo il trapianto

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 !!!**





Luca ha 3 anni,

È sempre stato bene, E' cresciuto bene

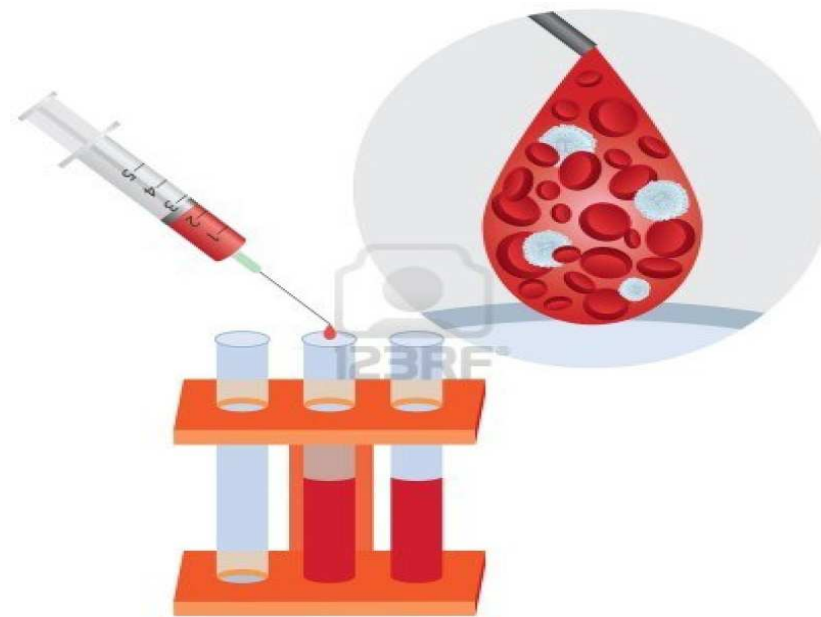
A 3 anni inizia scuola: Inizia ad ammalarsi

(1/mese o più)

Riniti, faringiti, tonsilliti

Mai BP, rare otiti

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



			Valori normali	
CD3	52%	1055	55-70%	
CD4	24%	487	30-50%	
CD8	43%	873	14-38%	
CD19	36%	386	6-25%	
NK	11%	223	5-25%	

I linfociti CD4 si riducono durante le infezioni

Possono restare ridotti per mesi nelle IRR

I linfociti B (produttori di anticorpi) **umentano durante le infezioni**

Possono restare aumentati per mesi nelle IRR

Anna, anamnesi ndn

11 mesi:

Ricovero per polmonite

Non leucocitosi

Non neutrofilia

Rx: flogosi interstiziale

Sfebbrata, dimessa con tosse

BP virale

15 mesi:

Tre giorni dopo il vaccino del Morbillo:

sonnolenza, febbre, iporeattiva

Mai cessata la tosse

Encefalite

Esami: non leucocitosi, non neutrofilia

PCR liquor: Enterovirus

Recupero neurologico non rapido (7gg) ma completo



Anna, 15 m

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

Esami immunologici I° livello

Emocromo: GB 6900

- Linfociti: 51%
- Neutrofili: 40%
- RBC,PLT: OK

3519/mm³

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)

val.ass= 493/mm³

● CD4: 14 % (vn: 30-50)

● CD8: 35% (vn: 14-38)

● CD19 (B): 39% (vn: 6-25)

● CD3-16+56+: 8% (vn: 5-25)

(NK)

La Broncopolmonite non si risolve

Le immunoglobuline sono normali

I CD4 sono bassi ma non drammatici

Si deve fare qualcos'altro ?

Dosaggio di anticorpi specifici

anti MPR positivi, anti-DT negativi, anti HBs negativi

troppe cose:

BP a lenta risoluzione

CD4 bassi

Difetto di produzione anticorpale

Ulteriori approfondimenti



Lavaggio broncoalveolare:

Polmonite da CMV

CMV AND pneumonia AND child

CMV AND pneumonia AND child - PubMed - NCBI

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Published
CMV AND pneumonia AND child

Choose additional filters

Display Settings Summary, 20 per page, Sorted by Relevance

Text available...
Abstract available
Free full text available
Full text available

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans
Other Animals

Article types
Clinical Trial
Meta-Analysis
Randomized Controlled Trial
Review
Systematic Review
more ...

Language
English
more ...

Clear all

Choose additional filters

BMT

HIV

BMT

BMT

SCID

7. **Trap.** [Outcome of pediatric renal transplantation](#)
Sinha A, Hari P, Gujra S, Gulati A, Din Srivastava RN, Bagga A.
Pediatr Transplant. 2010 Nov;14(7):836-43. doi: 3046.2010.01394.x. Epub 2010 Sep 9.
PMID: 20946517 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

8. **HIV** [CMV pneumonia in HIV-infected vent](#)
Goussard P, Kling S, Gle RP, Nel ED, H Janson JT.
Pediatr Pulmonol. 2010 Jul;45(7):650-5.
PMID: 20575098 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

9. **Tum.** [Association of allergic sensitization with burden in Roma and non-Roma children](#)
Michos A, Terzidis A, Kanariou M, Kalan Giannaki M, Liatsis M, Pangalis A, Petridi.
Pediatr Allergy Immunol. 2011 Mar;22(2):243-9. doi: 3038.2010.01086.x.
PMID: 20573034 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

I.D.II [Stevens-Johnson syndrome associated with infection in a child with epidermolytic](#)
Cruz MJ, Mota A, Baudrier T, Gil-da-Costa J.
Dermatol Case Rep. 2010 Apr 11;4(1):11-4.
PMID: 21886738 [PubMed] [Free PMC Article](#)
[Related citations](#)

BMT [Contribution of bacterial and viral infection mortality in patients with severe burns: a](#)
D'Avignon LC, Hogan BK, Murray CK, Lencano LC, Kim SH, Renz EM, Barillo D, Wolf SE.
Burns. 2010 Sep;36(6):773-9. Epub 2010 Jan 11.
PMID: 20074860 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

BMT [The clinical evaluation of preemptive therapy for cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation](#)
Zhang P, Wang C, Jiang JL, Jiang Y, Yao Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2009 Jun;48(7):539-41.
PMID: 19957791 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

BMT [A comparative study of the curative effects of preemptive therapy in various kinds of hematopoietic stem cell transplantation](#)
Zhao XS, Xu LP, Liu DH, Chen YH, Chen Wang Y, Liu KY, Huang XJ.
Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2009 Jun;48(6):476-80. Chinese.
PMID: 19954043 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

BMT [\[Relationship between copies of cytomegalovirus in plasma and cytomegalovirus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation\]](#)
Chen YH, Zhao XS, Liu KY, Xu LP, Liu DH, Chen H, Zhang XH, Han W, Wang Y, Zhao T, Zhao XT, Huang XJ.
Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009 Jun 9;89(22):1540-3. Chinese.
PMID: 19953881 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

BMT [\[Clinical features of cytomegalovirus pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation\]](#)
Zhao XS, Liu DH, Xu LP, Chen H, Chen YH, Zhang XH, Han W, Wang Y, Liu KY, Huang XJ.
Beijing Da Xue Xue Bao. 2009 Oct 18;41(5):548-53. Chinese.
PMID: 19629672 [PubMed - Indexed for MEDLINE] [Free Article](#)
[Related citations](#)

BMT [Prolonged acquired neutropenia in children](#)
Sheen JM, Kuo HC, Yu HR, Huang EY, Wu CC, Yang KD.
Pediatr Blood Cancer. 2009 Dec 15;53(7):1284-8.
PMID: 19715442 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

BMT [Human coronavirus NL63 infections in infants hospitalised with acute respiratory tract infections in South Africa](#)
Smuts H.
Influenza Other Respi Viruses. 2008 Jul;2(4):135-6.
PMID: 19453465 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

BMT [Influence of mannose-binding lectin genotypes and serostatus in allo-SCT: analysis of 131 recipients and donors](#)
Neth OW, Bacher U, Das P, Zabelina T, Kabisch H, Kroeger N, Ayuk F, Lioznov M, Waschke O, Fehse B, Thielebaut R, Haston RM, Klein N, Zander AR.
Bone Marrow Transplant. 2010 Jan;45(1):13-9. Epub 2009 May 11.
PMID: 19430489 [PubMed - Indexed for MEDLINE] [Free PMC Article](#)
[Related citations](#)

BMT [Cytomegalovirus infection in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation in Chile](#)
Paris C, Kopp K, Kling A, Santolaya ME, Zepeda AJ, Palma J.
Pediatr Blood Cancer. 2009 Sep;53(3):453-6.
PMID: 19418548 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

BMT [Patients with early relapse of primary hemophagocytic syndromes or with persistent CNS involvement may benefit from immediate hematopoietic stem cell transplantation](#)
Sparber-Sauer M, Hönig M, Schulz AS, zur Stadt U, Schütz C, Debatin KM, Friedrich W.
Bone Marrow Transplant. 2009 Sep;44(6):333-8. Epub 2009 Mar 2.
PMID: 19252534 [PubMed - Indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

Immunoglobuline:



**Normali come numero, alterata
produzione di acp specifici**

acp anti DT assenti

acp anti MPRV presenti

CD4:

Bassi (ma con valore a

ancora compatibile con inf



Polmonite da CMV

↳ accertamenti immunologici più approfonditi

↳ **Terapia come ad immunodepresso**

(Ig, antibiotico, antimicotico, antivirale, Bactrim)

I linfociti sono capaci di rispondere agli antigeni



attività linfoproliferativa

ASSENTE

Quanti linfociti vengono "sforinati" dal timo?



TREC e linfociti

ASSENTE

**Gli esami funzionali di approfondimento hanno
dimostrato una
Immunodeficienza Severa
Combinata(SCID)**

AP è stata trapiantata con successo

Francesco

**Ha 13 anni, ha preso una brutta
polmonite....**

non riesce a guarire....

Ma fino ad oggi non si era mai ammalato

**Non può avere
un difetto immunitario...**



Cosa avrà?



Francesco 13 a

...infatti in un controllo fatto a 4 anni prima di fare IgG
per una piastrinopenia :

IgG: 708 mg/dl

vn: 650-1400 mg/dl

IgA: 76 mg/dl

vn: 70-140 mg/dl

IgM: 99 mg/dl

vn: 70-120 mg/dl

Ora ha 13 anni....

ed e' troppo tardi per
l'insorgenza di
un'immunodeficienza



★ Una polmonite a 13 anni **febbre, dolore toracico a dx**. Lenta risoluzione dopo un mese persistono tosse produttiva e rantoli crepitanti alla base

In un bambino che non ha avuto particolari malattie fino ad ora

★ TC : conferma la presenza di addensamento nel lobo inferiore di DX
con immagini compatibili con bronchiectasie

Che facciamo?

Emocromo e

Immunoglobuline (IgG, IgA, IgM)



Emocromo

GB: 14.490/mm³

Neutrofili: 74.7 %

Linfociti : 15.5 %

Francesco 13 a



Immunoglobuline

IgG: 108 mg/dl

IgA: < 6 mg/dl

IgM: 9 mg/dl

PCR: 3.47

vn: 650-1400 mg/dl

vn: 70-140 mg/dl

vn: 70-120 mg/dl

ipo- γ -globulinemia ad insorgenza tardiva

Diagnosi: **Immunodeficienza comune variabile**

nom é moua

troopre

taurda

il mio pediatra è un bravo
dottore, ma visitare i
bambini gli fa entrare il
nervoso



La clinica prima di tutto !

ascoltare, guardare, visitare un
bambino deve essere sempre la
stella polare che ci orienta: nessun
esame, nessun accertamento
diagnostico può sostituirlo...

Approfondimento anamnestico

Ritornando al caso di Francesco 13 a

Anamnesi familiare

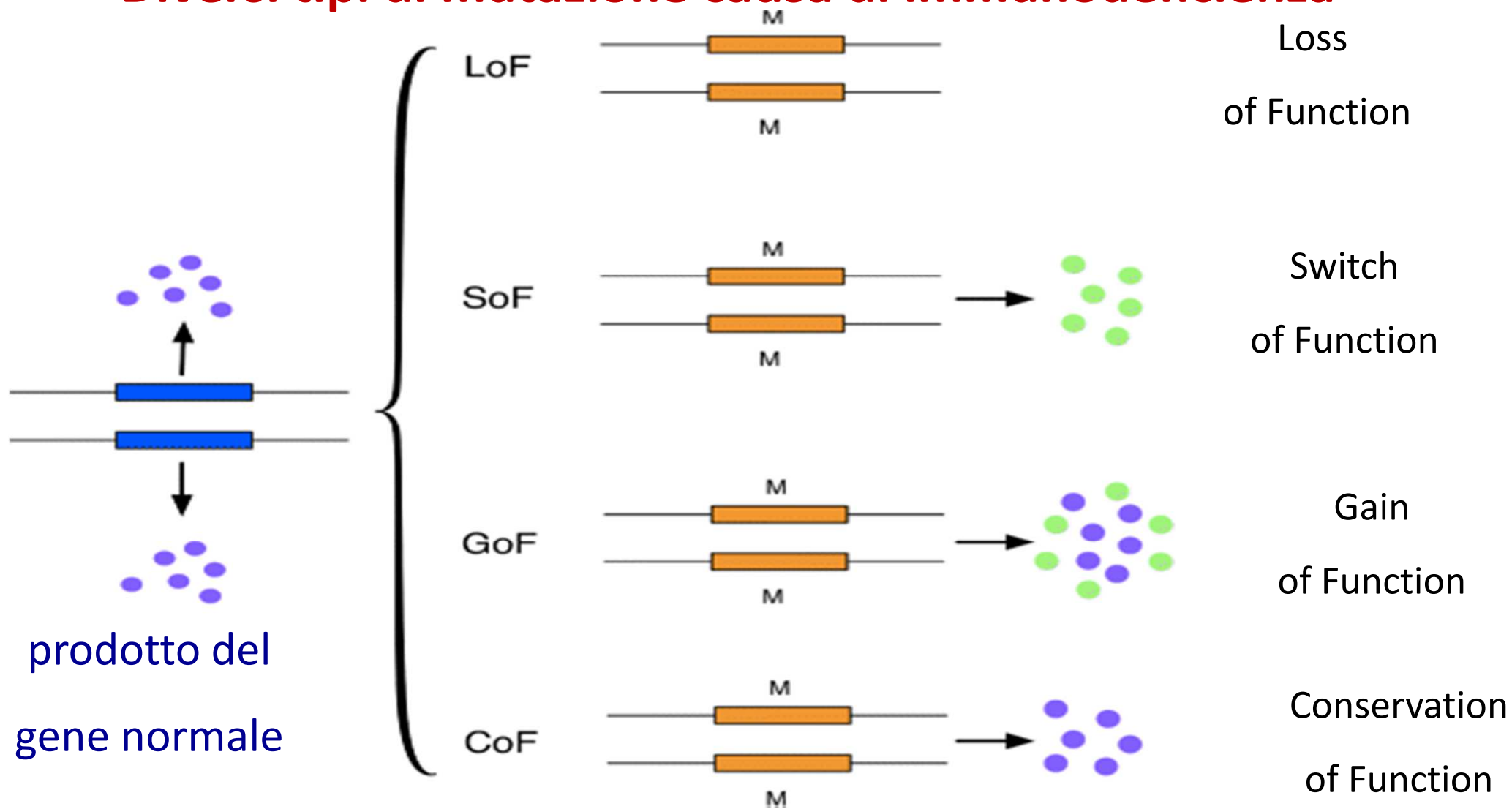
Il padre ha colite ulcerosa

Un fratello di 19 aa ha DMI dall'età di 12 aa.

Anamnesi patologica remota

Storia di piastrinopenia autoimmuni (PTI) a 4 e 6 anni

Diversi tipi di mutazione causa di immunodeficienza



2 febbraio 2017

Marco ha 15 anni

Ha sempre avuto dermatite
(classificata come atopica)

- Da 2 anni linfoadenomegalia diffusa
- Da 1 anno epatosplenomegalia
- 6 mesi fa anemia emolitica autoimmune
- Presenta neutropenia e piastrinopenia
- Negli ultimi due anni infezioni fungine della cute e del canale auricolare
- Un'otite da *Pseudomonas aeruginosa*

Immunodeficienza con Autoimmunità

Mutazione STAT3 GOF



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 20 mgx2/die con scomparsa della febbre e delle artralgie, normalizzazione di emocromo ed indici di flogosi: DIMESSO

Tre giorni dopo alla prima modesta riduzione 20 mg + 15 mg ricomparsa di febbre, artralgie, prostrazione, : nuovo ricovero.

proseguono gli accertamenti: Esami : **↑** degli indici di flogosi

- Rx torace,
- eco addome con studio spessore anse,
- RM total body,
- ecocardiografia,

Nella norma

Si sospende gradualmente lo steroide e si inizia terapia antinfiammatoria ad orario, con scarso e transitorio beneficio clinico (un solo picco febbrile al giorno) ma dopo pochi giorni nuovo rialzo della PCR e VES e ricomparsa di febbre continua, nonostante la terapia con ibuprofene (400 mg x 3).

sottopopolazioni linfocitarie e assetto immunitario } **nella norma**
secondo puntato midollare (15 gg dopo interruzione steroide)

Dosaggio citochine normali IL1, IL6, TNF





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

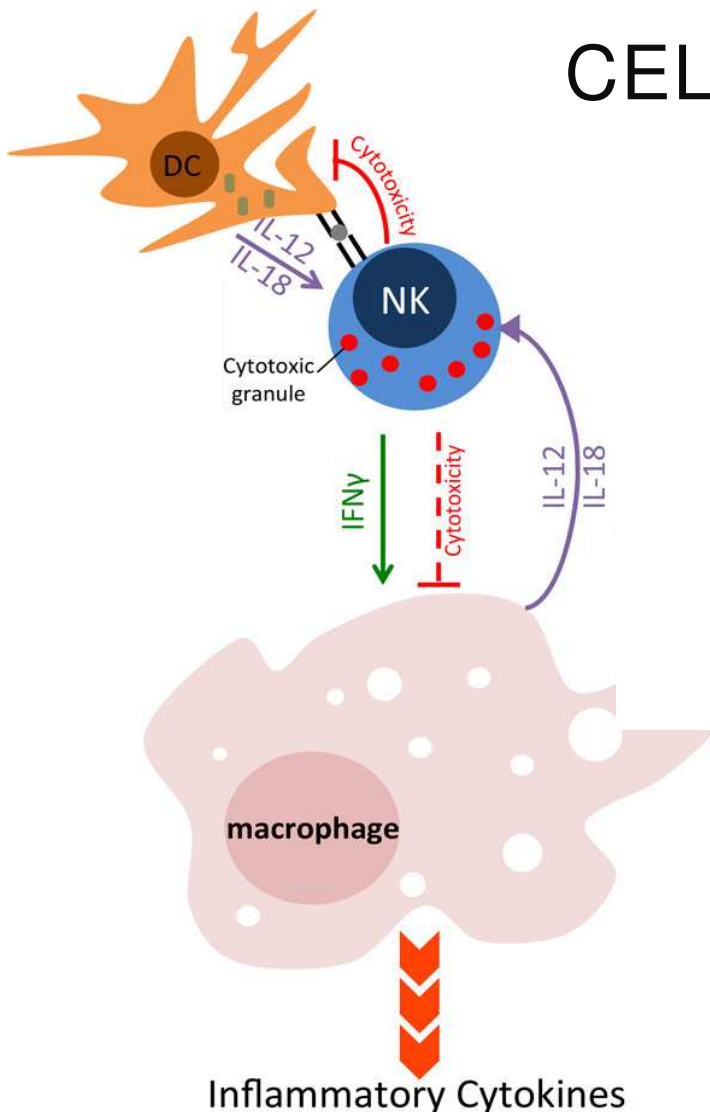
Sindromi autoinfiammatorie:

- 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

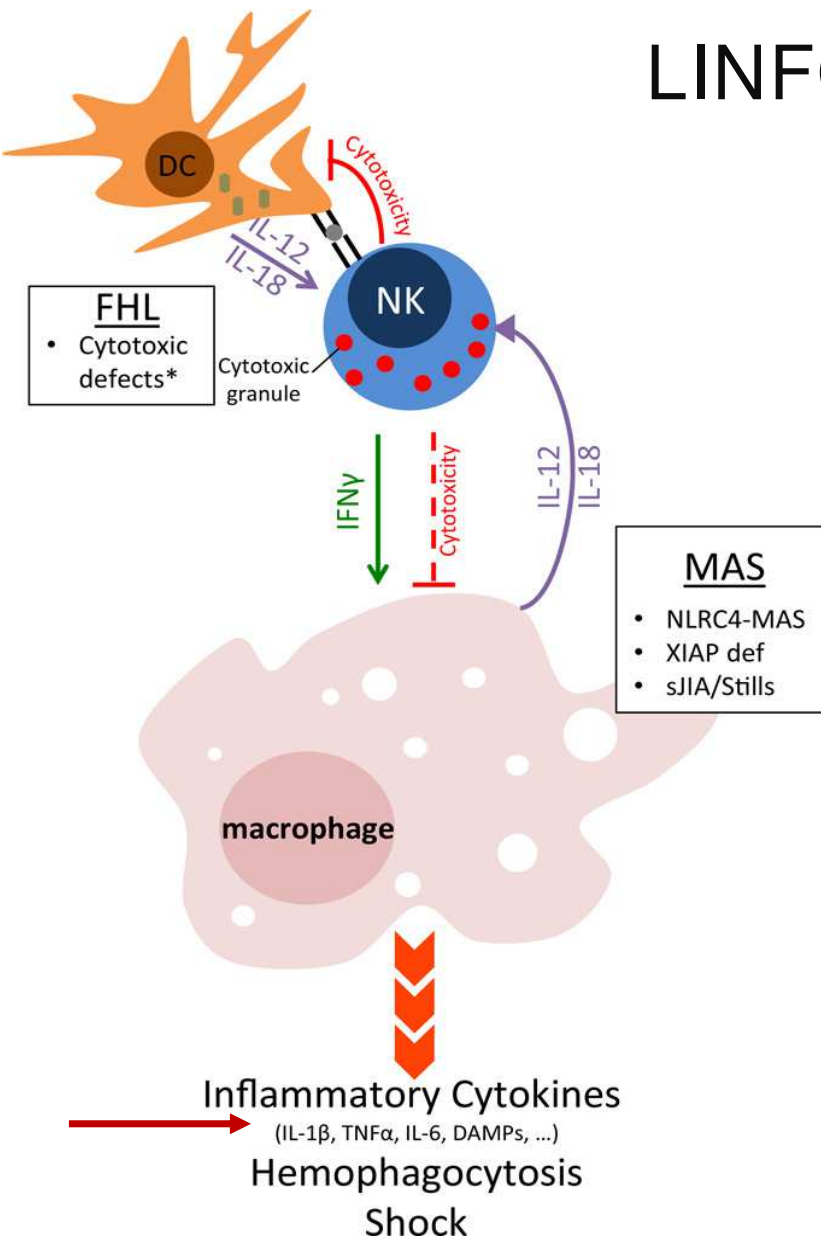


CELLULE NK E RISPOSTA IMMUNE

Le cellule dendritiche, monociti, macrofagi secernono sotto stimolo (per esempio virale) IL12, IL 18 che vanno ad agire sulle cellule NK (anche su linfociti T soppressori CD8) che rispondono producendo granuli citotossici (con perforina) che distruggeranno la cellula infettata e INF γ che farà partire la risposta infiammatoria cardine della risposta antivirale.



LINFOISTIOCITOSI FAMILIARE

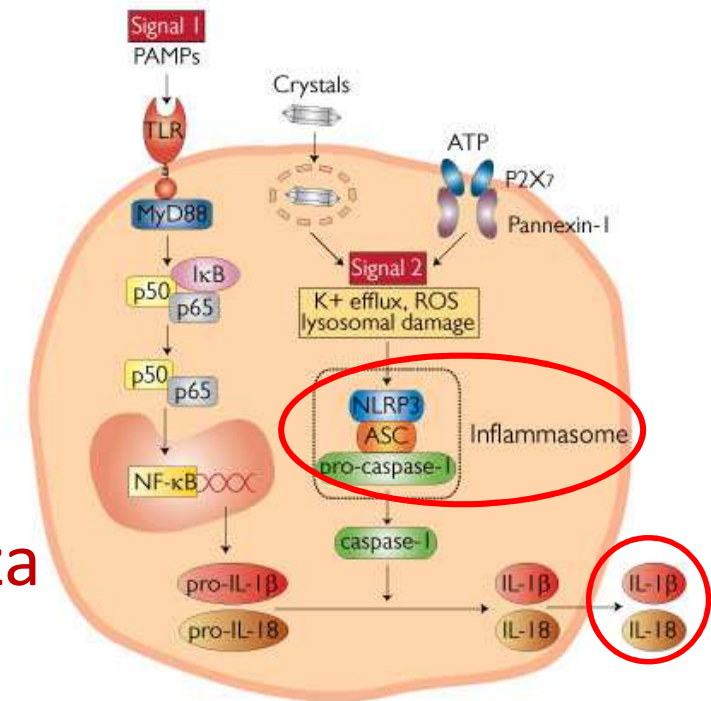


nelle Linfocitosi Familiare (FHL difetto di perforina, Munc...) questi granuli citotossici sono difettosi e pertanto il macrofago infettato continuerà a sopravvivere e a produrre IL18 e IL12 e a stimolare cellule NK e TCD8 in modo perpetuo ottenendo una linfoproliferazione massiva e una attivazione sistemica di macrofagi

SINDROME AUTOINFIAMMATORIA CON IPER IL-18

Nelle Linfoistocitosi secondarie, sempre geneticamente determinate, si ha un difetto nel macrofago o nelle cellule dendritiche con abnorme risposta nei confronti di alcuni stimoli es virus, ma anche cristalli derivanti da colesterolo o DNA a doppio filamento, che avviano la risposta infiammatoria con la produzione di IL1 e IL18.

“INFLAMMASOMOPATIE”
(NLRP3, NLRC4, CARD8)



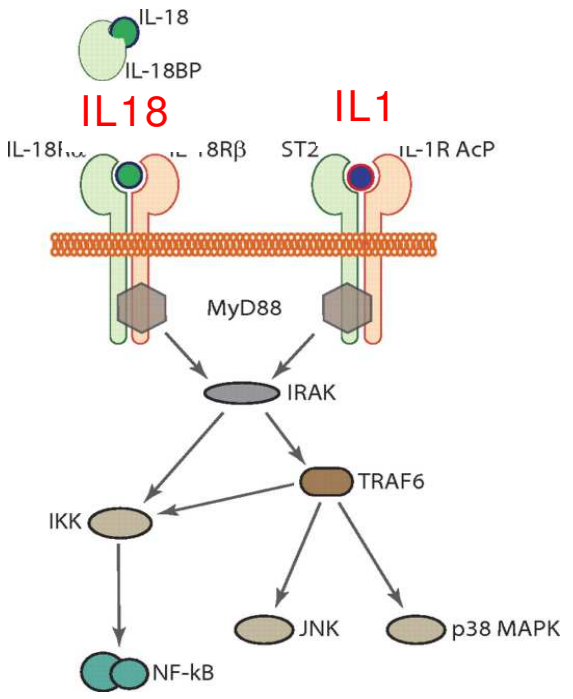
Dentro al
macrofago...

l'inflammasoma è iperattivo producendo senza interruzione proprio IL1 e proprio l'IL18.

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