

Aspetti immunologici di pazienti pediatrici con immunodeficienze primitive

Fabio Casciano; Docenti guida: Caterina Cancrini, Andrea Finocchi; Coordinatore: Prof. Paolo Rossi

RIASSUNTO

La sindrome di DiGeorge (DGS) è causata da una delezione in emizigosi del locus 22q11.2 responsabile di difetti embriogenetici che determinano l'alterazione del timo e delle ghiandole paratiroidi, difetti cardiaci e anomalie facciali caratteristiche. In molti pazienti affetti da questa sindrome, il difetto immunitario è principalmente del compartimento T, sebbene siano state riportate anche anomalie quali disgamaglobulinemia, deficit di IgA e di cellule B della memoria. Sulla base dei dati immunologici, i pazienti DGS sono classificati in DGS completi (cDGS) e DGS parziali (pDGS): i cDGS corrispondono ad una rara forma di immunodeficienza grave combinata (0,5-1%), mentre i pDGS presentano una forma variabile di linfopenia T (da leggera a moderata). Dal punto di vista clinico, questi pazienti mostrano un ampio spettro d'infezioni insieme ad una disregolazione del sistema immunitario con manifestazioni atopiche e autoimmunitarie. I livelli cellulari T, sebbene ridotti, non sono predittivi del rischio di infezioni o autoimmunità.

Le alterazioni della distribuzione del repertorio del recettore delle cellule T (TCR) e il ridotto apporto timico nei pazienti pDGS è stato variabilmente associato ad un maggior rischio di infezioni o autoimmunità.

Per meglio definire alcuni aspetti della patogenesi e delle caratteristiche immunologiche, abbiamo studiato la cinetica della ricostituzione immunologica in una coorte di pazienti pDGS e in pazienti affetti da altre immunodeficienze primitive non direttamente riconducibili ad alterazioni del compartimento di cellule T (come pazienti con Malattia Granulomatosa Cronica - CGD). A tal fine sono state analizzate le cellule mononucleate del sangue periferico valutando:

1. Il fenotipo e le funzioni immunologiche tramite tecniche convenzionali.
2. La distribuzione del repertorio del TCR dei compartimenti cellulari T CD4⁺ e T CD8⁺ (TCRBV spectratyping).
3. L'immunofenotipo di maturazione delle cellule B.
4. La frequenza delle cellule nTreg.

La correlazione tra il profilo immunologico *in vitro* e le caratteristiche cliniche può aiutare a chiarire alcuni aspetti della patogenesi e del difetto immunologico, al fine di identificare dei possibili indicatori di suscettibilità verso le infezioni o verso lo sviluppo di autoimmunità.

Risultati e Discussione: I pazienti pDGS mostravano un ridotto numero di cellule T, sebbene non sia stata trovata una correlazione tra i bassi valori di cellule T e le infezioni ricorrenti. Il numero totale di cellule B nei pazienti pDGS e CGD era normale, sebbene sia stato osservato un significativo decremento di cellule B della memoria. La frequenza delle cellule T regolatorie naturali dei pazienti non mostrava differenze se confrontata con i valori dei controlli sani di pari età.

La risposta linfoproliferativa verso ogni stimolo era statisticamente diminuita in tutti i pazienti.

La distribuzione delle famiglie dei TCRBV è risultata perturbata, con maggiore rilevanza nelle cellule T CD8⁺ sia nei pazienti pDGS che in quelli CGD. In particolare, l'alterazione delle famiglie TCRBV ha mostrato una tendenza di normalizzazione nella distribuzione del repertorio delle cellule T (sia CD4⁺ che CD8⁺), come osservato anche in pazienti infetti da CMV. Le infezioni ricorrenti correlavano con una maggiore frequenza di alterazioni delle famiglie TCRBV nei pazienti pDGS ma non nei pazienti CGD.

Sebbene nella sindrome DiGeorge i bassi valori di cellule T non siano predittivi delle infezioni, le maggiori alterazioni delle famiglie TCRBV, così come l'immunodeficienza umorale e la ridotta frequenza di cellule B della memoria CD27⁺, risultavano essere associati a un maggiore rischio di infezioni in questi pazienti.

L'analisi dei pazienti CGD ha mostrato delle alterazioni significative sia nel compartimento cellulare T che in quello B, suggerendo che le alterazioni quantitative e qualitative trovate, possono contribuire alla eterogeneità del fenotipo clinico.

Ulteriori studi sono necessari per delucidare come il sistema della NADPH ossidasi è coinvolto nell'alterazione immunologica dei pazienti CGD.

In conclusione, le nostre analisi nelle PID hanno rilevato che altri compartimenti cellulari, oltre a quelli noti, possono essere coinvolti in queste malattie. Pertanto alcuni parametri come la distribuzione delle famiglie del TCRBV e la valutazione della maturazione delle cellule B dovrebbero essere usati come indicatori prognostici del rischio d'infezioni nel corso del follow-up per intraprendere eventuali terapie specifiche.

Parole chiave: Immunodeficienza Primitiva (PID), Malattia Granulomatosa Cronica, Recettore delle cellule T, Ricostituzione Immunologica, Sindrome di DiGeorge, Spectratyping.