

Immunodeficienze

- Congenite o primarie
- Acquisite o secondarie

Immunodeficienze

- Congenite o primarie

Difetti genetici = aumentata suscettibilità alle infezioni con esordio precoce nel neonato o nell'infanzia e occasionalmente in età più avanzata.

Circa l'80% degli individui affetti < 20 anni

Molte sindromi presentano un'ereditarietà legata al cromosoma X, il 70% di esse colpisce i maschi.

Negli USA $\approx$ 1/500 nati con difetto di una delle componenti del sistema immunitario, ma solo una piccola percentuale sviluppa una malattia. Si calcola che l'incidenza cumulativa delle immunodeficienze primarie sintomatiche sia di 1/10000.

Immunodeficienze

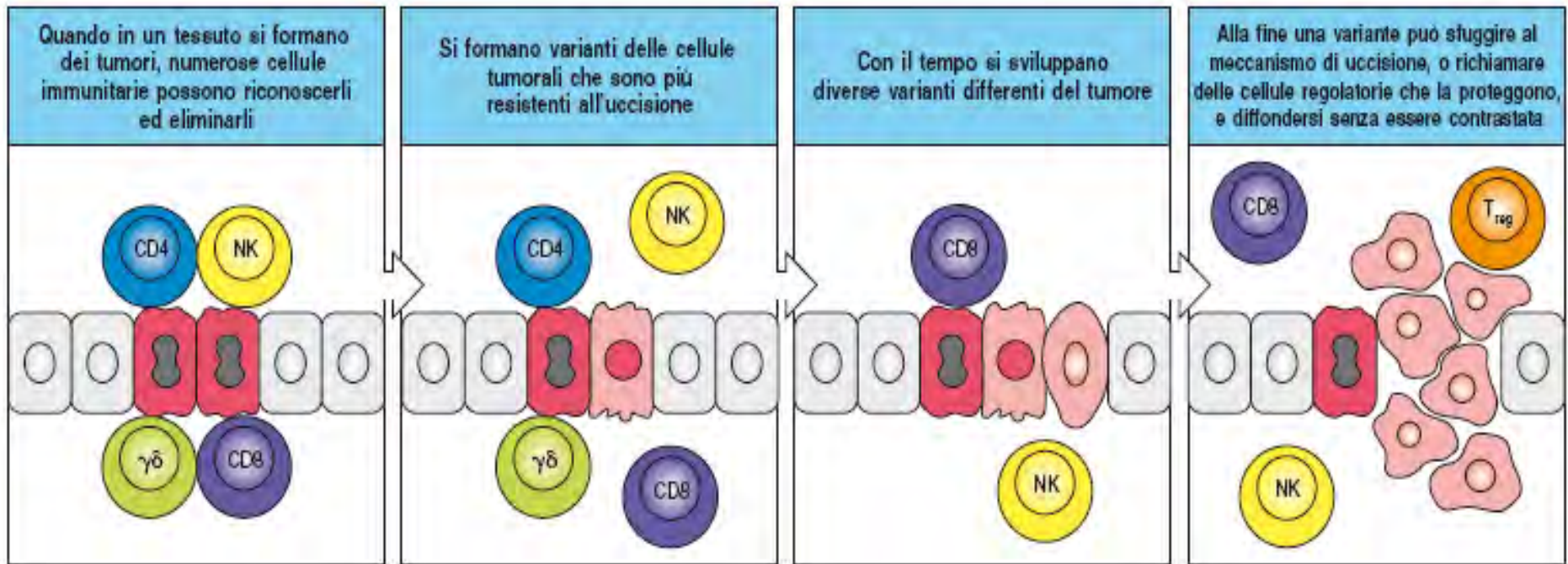
- **Acquisite o secondarie**

Conseguenza di malnutrizione, neoplasie disseminate, trattamenti con farmaci ad azione immunosoppressiva o infezioni a carico delle cellule del sistema immunitario (HIV, agente eziologico della sindrome da immunodeficienza acquisita AIDS = Acquired ImmunoDeficiency Syndrome)

Caratteristiche generali delle immunodeficienze

- La principale conseguenza delle immunodeficienze è un'aumentata suscettibilità alle infezioni
- Le immunodeficienze predispongono anche all'insorgenza di alcuni tipi di neoplasia

Sorveglianza immune = 3 fasi



**Eliminazione
= Sorveglianza**

Equilibrio = Immunoediting

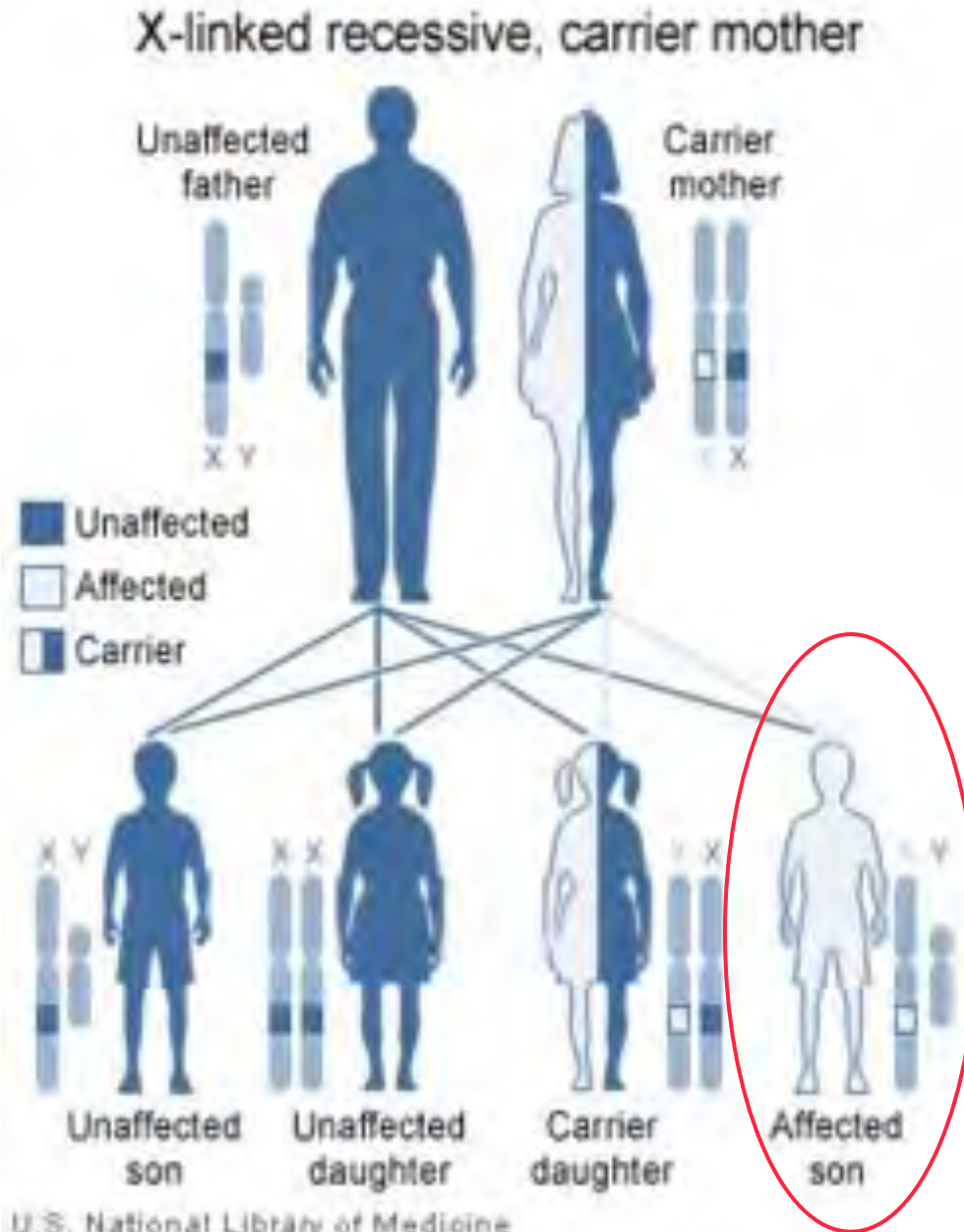
Fuga

E.g.: sviluppo di melanoma 1/2 anni dopo il trapianto in 2 pazienti che avevano ricevuto il rene dallo stesso donatore (curato con successo 16 anni prima della sua morte per melanoma maligno)

Caratteristiche generali delle immunodeficienze

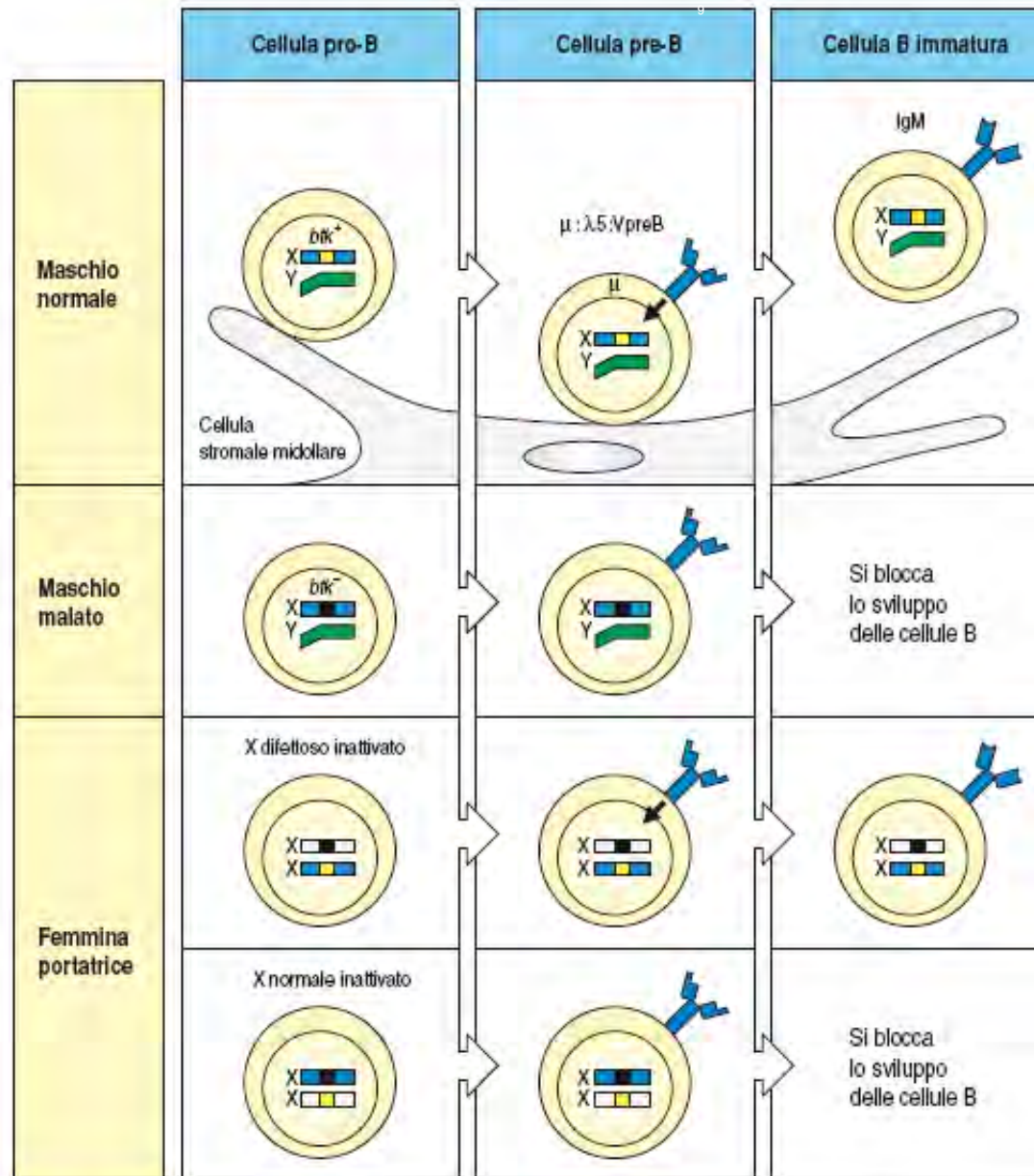
- La principale conseguenza delle immunodeficienze è un'aumentata suscettibilità alle infezioni
- Le immunodeficienze predispongono anche all'insorgenza di alcuni tipi di neoplasia
- Le immunodeficienze possono essere causate da difetti a carico della maturazione o dell'attivazione dei linfociti o a carico dei meccanismi effettori dell'immunità innata e specifica
- Paradossalmente, certe forme di immunodeficienze si associano a un aumento delle manifestazioni autoimmunitarie

Bruton, OC - 1952, prima immunodeficienza ereditaria descritta



Agammaglobulinemia
legata al
cromosoma X

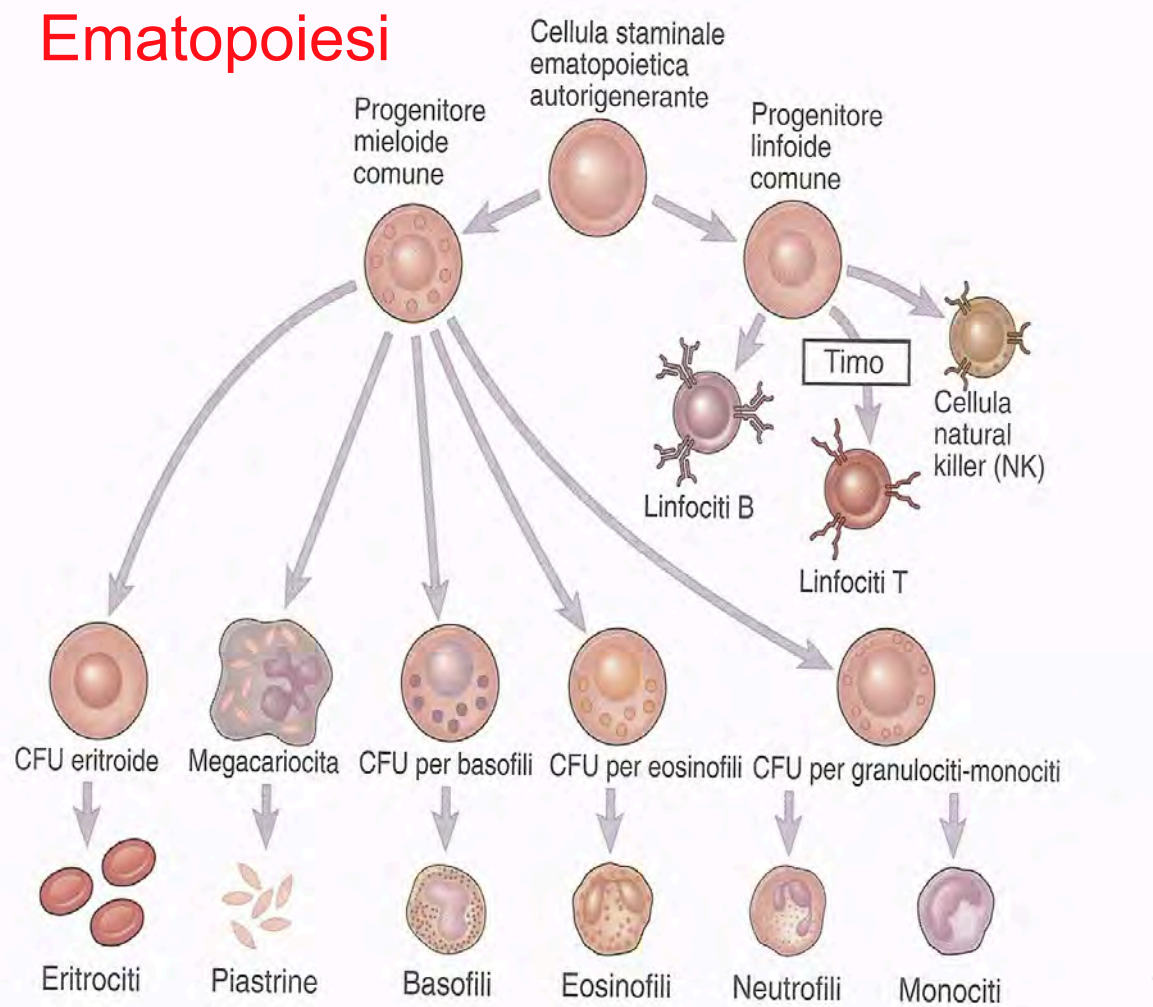
Agammaglobulinemia di Bruton legata al cromosoma X (XLA)



Incidenza
1:100000/150000

Immunodeficienze congenite o primarie

Ematopoiesi



Difetto genetico:

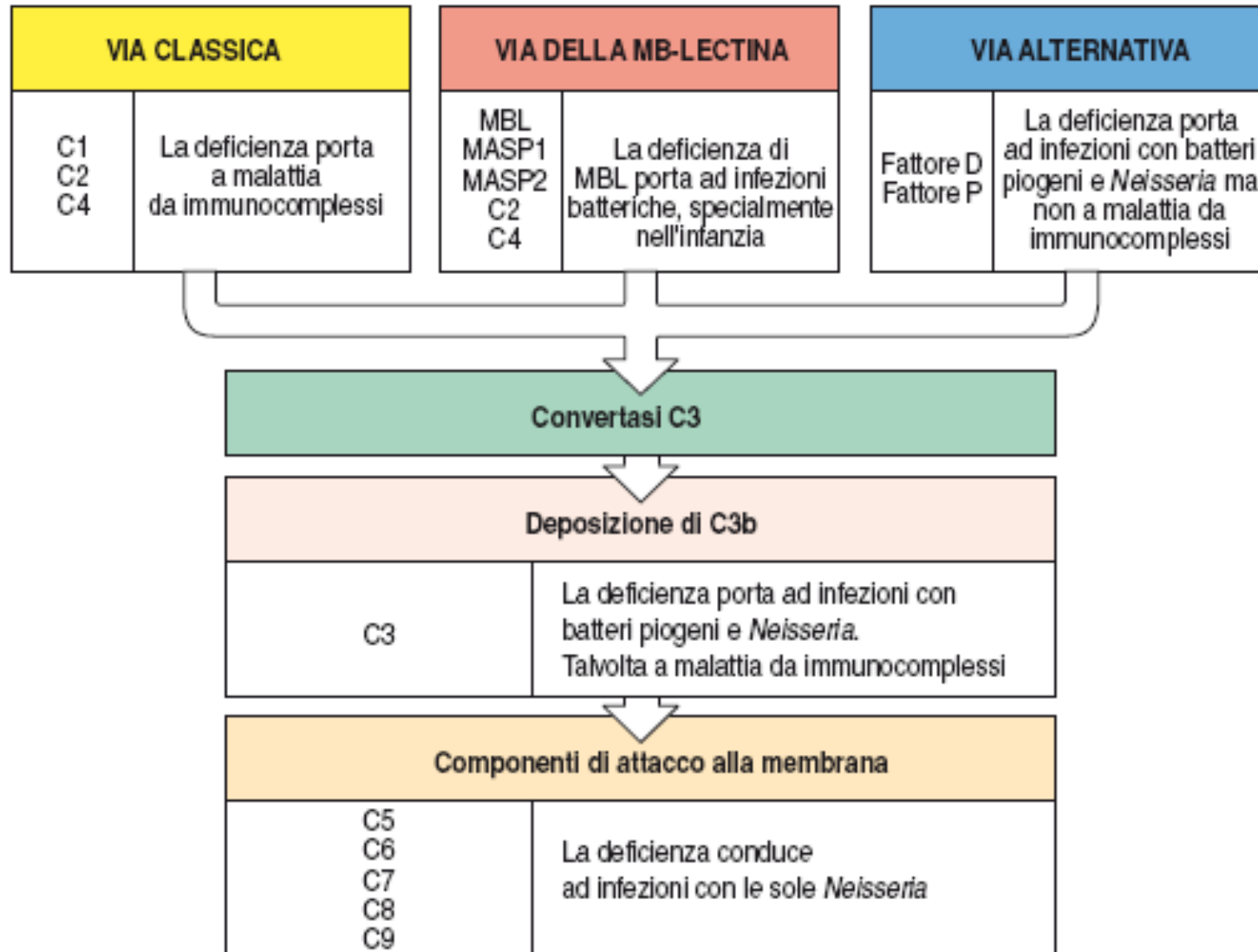
- Linfociti B (50%)
- Linfociti T (30%)
- Immunità innata
 - fagociti (18%)
 - complemento (2%)

Caratteristiche delle immunodeficienze che colpiscono linfociti T o B

Caratteristica	Deficit a carico dei linfociti B	Deficit a carico dei linfociti T
Diagnosi	> 6 mesi	< 6 mesi
Livelli di Ig nel siero	Ridotti	Normali o ridotti
Reazioni DTH ai comuni antigeni	Normali	Ridotte
Morfologia dei tessuti linfoidei	Follicoli e centri germinativi assenti o ridotti (aree B)	Follicoli solitamente normali, possibile riduzione delle aree paracorticali (aree T)
Suscettibilità alle infezioni	Batteri piogeni (otite, polmonite, meningite, osteomielite), batteri e virus enterici, alcuni parassiti	Molti virus, micobatteri atipici e altri batteri intracellulari, miceti

DTH, ipersensibilità ritardata.

I difetti dei componenti del complemento determinano una deficienza nella funzione dell'immunità umorale



I difetti dei fagociti sono associati alla persistenza di infezioni batteriche

Tipo di difetto/nome della sindrome	Malattie infettive od altre malattie associate
Deficienza di adesione dei leucociti (Leukocyte Adhesion Deficiency, LAD)	Infezioni batteriche piogeniche diffuse
Malattia granulomatosa cronica (Chronic Granulomatous Disease, CGD)	Infezioni intra ed extracellulari, granulomi
Deficienza di glucoso-6-fosfato deidrogenasi	Rilascio difettoso di radicali liberi, infezioni croniche
Deficienza di mieloperossidasi	Uccisione intracellulare difettosa, infezione cronica
Sindrome di Chediak-Higashi	Infezioni intra ed extracellulari, granulomi

Deficit congeniti dell'immunità innata

Malattia	Deficit funzionale	Basi molecolari del deficit
Malattia granulomatosa cronica (CGD)	Ridotta produzione dei reattivi tossici dell'ossigeno da parte dei fagociti; infezioni ricorrenti da batteri intracellulari e da funghi	Mutazioni a carico dei geni che codificano per proteine del complesso dell'ossidasi dei fagociti; phox-91 (subunità α del citocromo b_{558}) è mutata nella forma della malattia legata al cromosoma X

(2/3 casi)

Formazione di granulomi

Incidenza: 1:500000

Insorgenza prima infanzia

Malattia frequentemente fatale anche con terapie antibiotiche aggressive

Deficit congeniti dell'immunità innata

Deficit di adesione leucocitaria, LAD: gruppo di malattie a trasmissione autosomica recessiva causate da difetti a carico di molecole di adesione leucocitarie ed endoteliali

Insorgenza nell'infanzia

Incapacità dei leucociti in particolare dei neutrofili di migrare ai siti di infezione

Gravi infezioni, grave difetto nella formazione di pus

Malattia	Deficit funzionale	Basi molecolari del deficit
LAD-1 (<i>Leukocyte adhesion deficiency type 1</i>)	Ridotto "rolling" e migrazione dei leucociti causati da una ridotta o assente espressione delle integrine β_2 ; ricorrenti infezioni batteriche e micotiche Incapacità di cicatrizzare le ferite	Mutazioni a carico del gene che codifica per la catena β (CD18) delle integrine β_2
LAD-2 (<i>Leukocyte adhesion deficiency type 2</i>) Ritardo mentale Fenotipo Bombay	Ridotto "rolling" e migrazione dei leucociti causata da una ridotta o assente espressione dei ligandi leucocitari per le E- e le P-selectine dell'endotelio; conseguente incapacità dei leucociti di migrare nei tessuti; ricorrenti infezioni batteriche e micotiche	Mutazioni a carico del gene che codifica per il trasportatore del GDP-fucosio necessario alla sintesi del sialil Lewis X, componente del ligando per le E- e P-selectine
LAD-3 (<i>Leukocyte adhesion deficiency type 3</i>)	Ridotto "rolling" e migrazione dei leucociti causata da un difetto di trasduzione del segnale "inside out" e conseguente difetto di attivazione delle integrine Aumentato rischio di sanguinamento	Mutazione del gene che codifica per la proteina KINDLIN-3

Deficit congeniti dell'immunità innata

Malattia	Deficit funzionale	Basi molecolari del deficit
Deficit nella trasduzione del segnale da parte dei TLR	Ricorrenti infezioni causate dal deficit nella trasduzione del segnale da parte dei TLR e di CD40 e ridotta produzione di interferone di tipo I	Mutazioni a carico dei geni che codificano per NEMO, UNC93B, MyD88, I κ B α e IRAK4 che compromettono l'attivazione di NF- κ B a valle dei TLR

Mutazioni di NEMO, importante per la trasduzione del segnale di CD40/TLR, portano ad un disordine ereditario recessivo, l'EDA-ID (Ectodermal Dysplasia, Anhidrotic, with Immune Deficiency), immunodeficienza con difetti delle strutture ectodermiche.

NEMO: NF- κ B Essential MOdulator, IRAK-4: IL-1 Receptor Associated Kinase 4

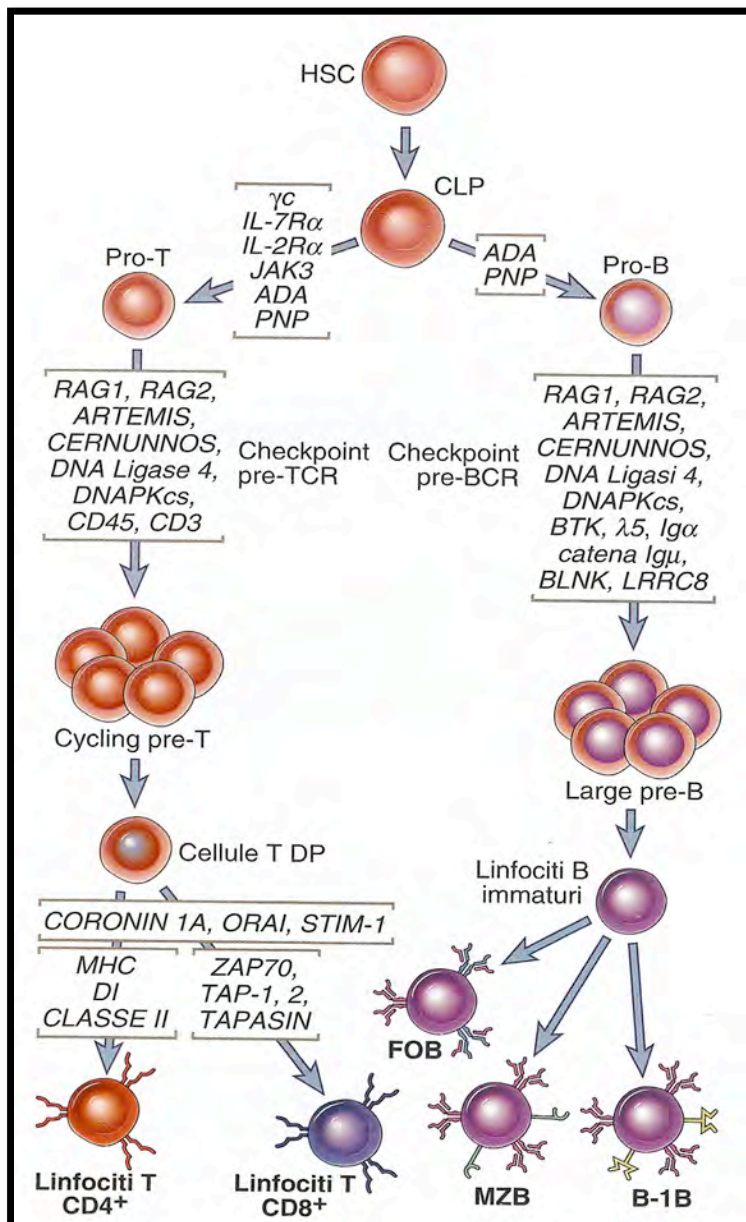
Deficit congeniti dell'immunità innata

Malattia	Deficit funzionale	Basi molecolari del deficit
Sindrome di Chédiak-Higashi	Ridotta fusione dei vacuoli e ridotta funzione lisosomiale nei neutrofili, macrofagi, cellule dendritiche, cellule NK, linfociti T citotossici e vari altri tipi cellulari; ricorrenti infezioni da batteri piogeni	Mutazione a carico del gene che codifica per LYST e che porta a difetti nella secrezione dei granuli e nella funzione lisosomiale

LYST : LYSosomal-Trafficking regulator protein

1. Ridotta capacità di fusione tra fagosomi e lisosomi = **immunodeficienza**. I linfociti, neutrofili e monociti contengono lisosomi giganti.
2. Ridotta formazione di melanosomi nei melanomi = **parziale albinismo**
3. Anomalie dei fagosomi nelle cellule del sistema nervoso = **deficit nervosi**
4. Anomalie dei fagosomi nelle piastrine = **disordini coagulativi**
5. Compromessa anche **funzione NK**, sporadicamente **CTL**

Immunodeficienze provocate da alterazione nella maturazione dei linfociti B e T



- Disordini che colpiscono
- sia immunità umorale
 - sia immunità cellulo-mediata =
- immunodeficienze combinate gravi
= **SCID** =
- Severe Combined ImmunoDeficiency
- =
- Deficit contemporanei
linfociti B/T o solo T (T_H)

SCID = malattia del paziente nella bolla



12 anni...

Immunodeficienze combinate gravi (SCID: Severe Combined ImmunoDeficiency)

50%
X-linked

50%
Auto-
somiche

Malattia	Difetto genico	Meccanismo interessato	Fenotipo	
			Uomo	Topo
XSCID	Catena γ IL-4, -7, recettore IL-2 -9, -15	Trasmissione di segnale di citochina	T ⁻ B ⁺ NK ⁻	T ⁻ B ⁻ NK ⁻
SCID	<i>JAK3</i> Trasduzione segnale γ	Trasmissione di segnale di citochina	T ⁻ B ⁺ NK ⁻	T ⁻ B ⁻ NK ⁻
	Recettore IL-7 Catena α	Trasmissione di segnale di citochina	T ⁻ B ⁺ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
Deficit di RAG Sindrome di Omenn	<i>RAG1</i>	Ricombinazione di recettore antigene	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
	<i>RAG2</i>	Ricombinazione di recettore antigene	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
	<i>Artemis</i>	Ricombinazione di recettore antigene	T ⁻ B ⁻ NK ⁺	T ⁻ B ⁻ NK ⁺
Deficit di ADA	<i>ADA</i>	Metabolismo	T ⁻ B ⁻ NK ⁻	T ⁻ B ⁻ NK ⁻

Deficit contemporanei linfociti B/T o solo T

Immunodeficienze combinate gravi (SCID)

TABELLA 20-3 Immunodeficienze combinate gravi

Malattia	Deficit funzionali	Basi molecolari del deficit
Deficit nella trasduzione del segnale da parte delle citochine		
SCID legata al cromosoma X	Linfociti T marcatamente diminuiti; linfociti B normali o aumentati; Ig sieriche diminuite	Mutazioni a carico del gene che codifica per la catena γ comune del recettore per le citochine; difetti nello sviluppo dei linfociti T in assenza di stimolazione da parte dell'IL-7
Forme autosomiche recessive	Linfociti T marcatamente diminuiti; linfociti B normali o aumentati; Ig sieriche diminuite	Mutazioni nei geni <i>IL2RA</i> , <i>IL7RA</i> , <i>JAK3</i>
Deficit del catabolismo dei nucleotidi		
Deficit di ADA 1:100000	Progressiva diminuzione dei linfociti T e B e delle cellule NK; Ig sieriche diminuite	Deficit di ADA che porta all'accumulo di metaboliti tossici nei linfociti
Deficit di PNP	Progressiva diminuzione dei linfociti T e B e delle cellule NK; Ig sieriche diminuite	Deficit di PNP causato da mutazioni nel gene e che porta all'accumulo di metaboliti tossici nei linfociti
Deficit nella ricombinazione V(D)J		
Deficit di RAG1 o RAG2*	Linfociti T e B diminuiti; Ig sieriche diminuite; assenza o difetti a livello dei linfociti T e B	Deficit di processamento durante la ricombinazione V(D)J; mutazioni a carico dei geni <i>RAG1</i> o <i>RAG2</i>
Riparazione della doppia elica e punto di controllo	Linfociti T e B diminuiti; Ig sieriche diminuite; assenza o difetti a livello dei linfociti T e B	Incapacità di "srotolare" le strutture a forcina durante la ricombinazione V(D)J; mutazioni a carico dei geni <i>ARTEMIS</i> , <i>DNA-PKcs</i> , <i>CERNUNNOS</i> , <i>LIG4</i> , <i>NBS1</i> , <i>MRE11</i> , <i>ATM</i>
Deficit nello sviluppo timico		
Deficit nel "checkpoint" pre-TCR	Linfociti T diminuiti; linfociti B normali o diminuiti; Ig sieriche diminuite	Mutazioni nei geni <i>CD45</i> , <i>CD3D</i> , <i>CD3E</i> , <i>ORAI1</i> (componente di CRAC), <i>STIM1</i>
Sindrome di DiGeorge	Linfociti T diminuiti; linfociti B normali; Ig sieriche normali o diminuite	Delezione 22q11; mutazioni a carico del gene che codifica per T box-1 (TBX1)
Deficit di FoxN1	Aplasia del timo con deficit dello sviluppo dei timociti	Mutazione recessiva nel gene <i>FOXN1</i> Fattore di trascrizione necessario allo sviluppo di cellule di derivazione ectodermica
Altri deficit		
Disgenesia reticolare	Linfociti T e B e cellule mieloidi diminuiti	Mutazioni nel gene <i>AK2</i>

Terapia genica

1: 4000/5000

ADA, adenosina deaminasi; AK2, adenilato chinasi 2; ATM, *Ataxia-Telangiectasia Mutated*; CRAC, *Calcium Release Activated Channel*; DNA-PKcs, *DNA-dependent Protein Kinase catalytic subunit*; LIG4, DNA ligasi 4; MRE11, *Meiotic REcombination homologue 11*; NBS1, *Nijmegen Breakpoint Syndrome 1*; PNP, fosforilasi nucleosidica purinica.

*Mutazioni ipomorfiche per geni RAG o ARTEMIS possono contribuire all'instaurarsi della sindrome di Omenn.

Sindrome di DIGEORGE

- **Microdelezione** nel cromosoma 22 (22q11)
- 30 geni, la maggior parte in condizione di aplosufficienza
- Il gene più importante per l'insorgenza dei sintomi della sindrome è **TBX1**, un **fattore di trascrizione** particolarmente espresso nelle tasche branchiali III e IV, durante la vita embrionale, ciò spiega le modificazioni degli organi che origineranno in questa area (faccia, bocca, timo, cuore).
- Gravi deficit T = suscettibilità a infezioni virali, micobatteriche e fungine

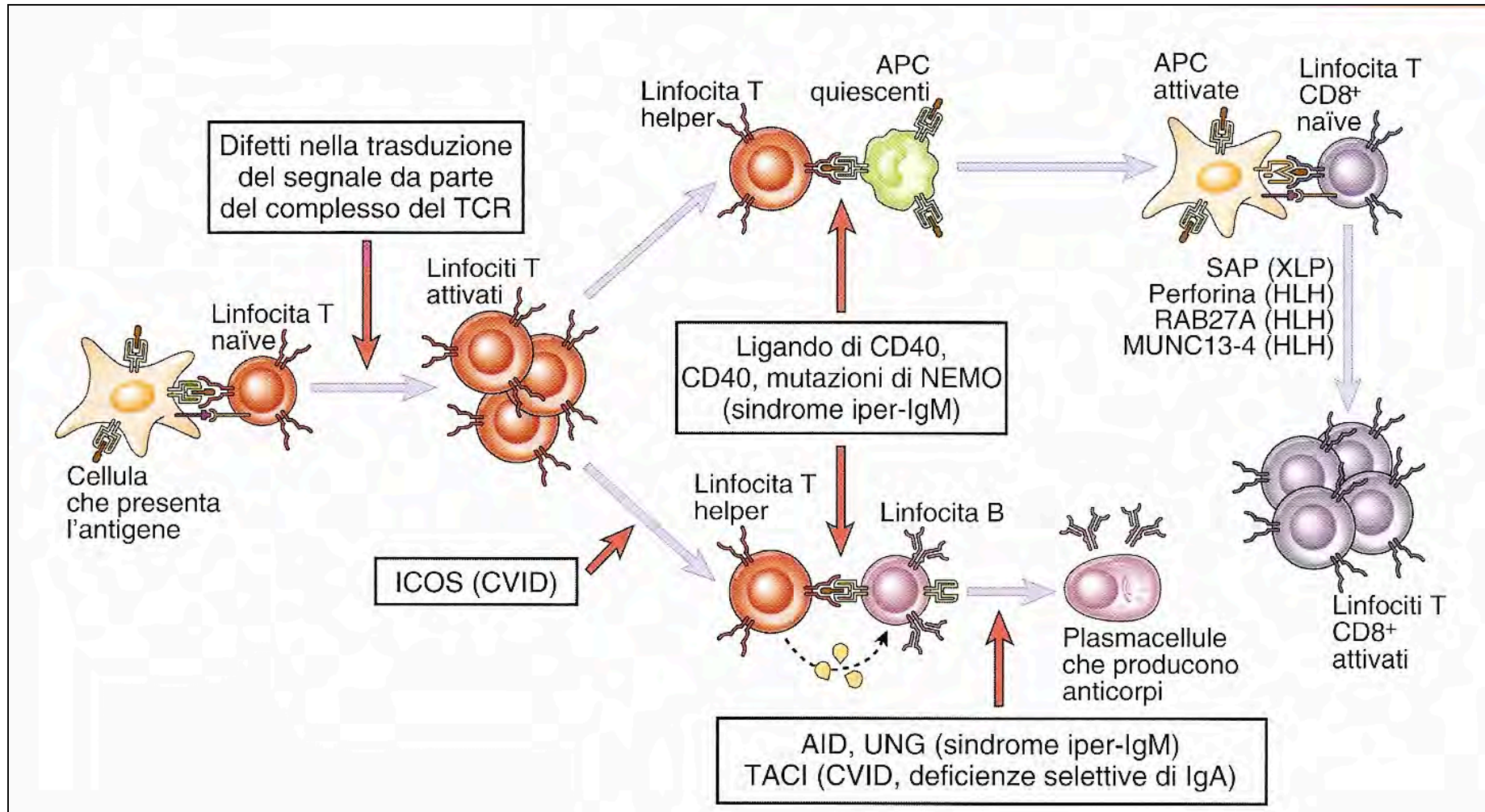
Sindrome di DIGEORGE

Malformazione congenita consiste in un **difettoso sviluppo del timo**, delle **ghiandole paratiroidi** e di altre strutture che originano dalla **3a e 4a tasca branchiale** durante la vita fetale = **irregolare sviluppo dei grossi vasi**, **deformità facciale** e **assenza ghiandole paratiroidi** causando **alterazioni del metabolismo del calcio** e **anomala contrattilità muscolare (tetania)**

L'acronimo CATCH-22 era usato per indicare genericamente i sintomi più diffusi della sindrome: C = cardiac defects (**difetti cardiaci**), A = abnormal facies (**anomalie facciali**), T = thymic hypoplasia (**ipoplasia del timo**), C = cleft palate (**palatoschisi**), H = hypocalcemia (**ipocalcemia**).



Immunodeficienze causate da difetti di attivazione dei linfociti B e T



Deficit dell'attivazione dei linfociti T

TABELLA 20-5 Deficit nell'attivazione delle cellule T

Malattia	Deficit funzionali	Basi molecolari del deficit
Difetti nell'espressione dell'MHC		
Sindrome del linfocita nudo	Ridotta espressione dell'MHC di classe II e deficit nei linfociti T CD4 ⁺ ; deficit dell'immunità cellulo-mediata e nelle risposte immuni umorali dipendenti dai linfociti T	Deficit nei fattori di trascrizione che regolano l'espressione genica degli MHC di classe II, inclusi <i>CIITA</i> , <i>RFXANK</i> , <i>RFX5</i> , e <i>RFXAP</i>
Deficit a carico dell'MHC di classe I	Ridotti livelli dell'MHC di classe I; riduzione del numero di linfociti T CD8 ⁺	Mutazioni nei geni <i>TAP1</i> , <i>TAP2</i> , <i>TAPASIN</i>
Deficit della trasduzione del segnale nei linfociti T		
Deficit degli eventi precoci della trasduzione del segnale da parte del TCR	Deficit dell'immunità cellulo-mediata e dell'immunità umorale dipendente dai linfociti T	Mutazioni nei geni <i>CD3</i> , <i>CD45</i> , <i>STIM1</i> , <i>ORAI1</i>
Sindrome di Wiskott-Aldrich X-linked	Deficit formazione sinapsi immunologica Deficit nell'attivazione dei linfociti T e nella migrazione dei leucociti Eczema, trombocitopenia	Deficit del riarrangiamento dell'actina e del citoscheletro indotti dal TCR, causati da mutazioni a carico del gene <i>WASP</i>
Linfoistocitosi emofagocitica familiare Hemophagocytic LymphoHistiocytosis, HLH: Incontrollata attivazione di CTL, NK e macrofagi		
Sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X	Abnorme proliferazione dei linfociti B indotta dall'EBV; abnorme attivazione dei macrofagi e dei CTL; deficit nella funzionalità delle cellule NK e dei CTL	Mutazioni nel gene <i>SAP</i>
Deficit di perforina	Abnorme attivazione dei macrofagi e dei CTL; deficit nella funzionalità delle cellule NK e dei CTL	Mutazioni nel gene <i>PERFORIN</i>
Deficit di fusione dei granuli	Abnorme attivazione dei macrofagi e dei CTL; deficit nella funzionalità delle cellule NK e dei CTL	Deficit nell'esocitosi dei granuli citotossici; mutazioni a carico dei geni <i>RAB27A</i> , <i>MUNC13-4</i> , <i>SYNTAXIN</i> , <i>AP3</i> (e per <i>LYST</i> nella sindrome di Chédiak-Higashi – vedi Tab. 20-2)

AP3, Adaptor-related Protein complex 3; LYST, LYSosomal Trafficking regulator protein; SAP, SLAM-Associated Protein; TAP, Transporter Associated with antigen Processing; WASP, Wiskott-Aldrich Syndrome Protein.

1/200.000

Deficit anticorpali

Incidenza

1:100000

1:600

1:50000

Autoimmunità

Immunodeficiency,
Centromere instability
Facial anomalies

Malattia	Deficit funzionale	Basi molecolari del deficit
A. Agammaglobulinemia		
Legata al cromosoma X	Diminuzione di tutti gli isotipi di Ig sieriche; diminuzione del numero di linfociti B	Difetti nel "checkpoint" del recettore pre-B; mutazione a carico del gene che codifica per Btk
Forme autosomiche recessive	Diminuzione di tutti gli isotipi di Ig sieriche; diminuzione del numero di linfociti B	Difetti nel "checkpoint" del recettore pre-B; mutazione a carico dei geni che codificano per la catena pesante (μ) delle IgM, per le catene leggere (λ 5), per Ig α o per BLNK
B. Ipogammaglobulinemia/deficit isotipici selettivi		
Deficit selettivo di IgA	Diminuzione di IgA; possono essere associate ad aumentata suscettibilità a infezioni da parte di batteri e protozoi come <i>Giardia lamblia</i>	Mutazioni a carico del gene che codifica per TACI (in alcuni pazienti)
Deficit selettivo di IgG2	Aumentata suscettibilità a infezioni batteriche	Un limitato numero di pazienti mostra una delezione nel locus genico IgH γ 2
Immunodeficienza comune variabile (CVID)	Ipogammaglobulinemia; linfociti B normali o diminuiti	Mutazioni a carico del gene che codifica per ICOS e TACI (in alcuni pazienti)
Sindrome ICF	Ipogammaglobulinemia; occasionalmente blandi difetti a carico dei linfociti T	Mutazioni a carico del gene che codifica per DNMT3B
C. Sindrome da iper-IgM		
Legata al cromosoma X	Deficit nell'attivazione dei linfociti B, dei macrofagi e delle cellule dendritiche mediata dai linfociti T; deficit nelle mutazioni somatiche, nello scambio di classe e nella formazione dei centri germinativi; deficit dell'immunità cellulo-mediata	Mutazioni a carico del gene che codifica per CD40L
Forma autosomica recessiva associata a deficit dell'immunità cellulo-mediata	Deficit nell'attivazione dei linfociti B, dei macrofagi e delle cellule dendritiche mediata dai linfociti T; deficit nelle mutazioni somatiche, nello scambio di classe e nella formazione dei centri germinativi; deficit dell'immunità cellulo-mediata	Mutazioni a carico dei geni che codificano per CD40 e NEMO
Forma autosomica recessiva associata a deficit anticorpale	Deficit nelle mutazioni somatiche e nello scambio di classe	Mutazioni a carico dei geni che codificano per AID e UNG

AID, activation-induced cytidine deaminase; DNMT3B, DNA methyl transferase 3B; ICOS, inducible costimulator; NEMO, NF- κ B essential modulator; TACI, transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor; UNG, uracil N-glycosylase.

Sindrome Iper IgM

Suscettibilità: Batteri extracellulari, *Pneumocystis carinii/jiroveci*, *Cryptosporidium parvum*

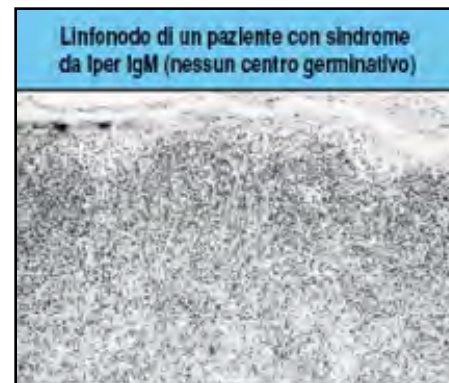
Tipo 1

Tipo 3: CD40

Tipo 2 / 4: AID
Tipo 5: UNG

C. Sindrome da iper-IgM	Deficit funzionale immunitario	Basi molecolari
Legata al cromosoma X	Deficit nell'attivazione dei linfociti B, dei macrofagi e delle cellule dendritiche mediata dai linfociti T; deficit nelle mutazioni somatiche, nello scambio di classe e nella formazione dei centri germinativi; deficit dell'immunità cellulo-mediata	Mutazioni a carico del gene che codifica per CD40L
Forma autosomica recessiva associata a deficit dell'immunità cellulo-mediata	Deficit nell'attivazione dei linfociti B, dei macrofagi e delle cellule dendritiche mediata dai linfociti T; deficit nelle mutazioni somatiche, nello scambio di classe e nella formazione dei centri germinativi; deficit dell'immunità cellulo-mediata	Mutazioni a carico dei geni che codificano per CD40 e NEMO
Forma autosomica recessiva associata a deficit anticorpale	Deficit nelle mutazioni somatiche e nello scambio di classe	Mutazioni a carico dei geni che codificano per AID e UNG

Tipo 3: Mutazioni ipomorfiche di NEMO, importante per la trasduzione del segnale di CD40, portano ad un disordine ereditario, l'EDA-ID (Ectodermal Dysplasia, Anhidrotic, with Immune Deficiency), sindrome Iper-IgM con difetti delle strutture ectodermiche



Nome della sindrome da deficienza	Anormalità specifica	Difetto immunitario	Suscettibilità
Immunodeficienza combinata grave	Vedi Figura 12.14		Generale
Sindrome di DiGeorge	Aplasia timica	Numero variabile di cellule T e B	Generale
Deficienza del MHC di classe I	Mutazioni di TAP	Nessuna cellula T CD8	Inflammatione cronica a livello dei polmoni e della cute
Deficienza del MHC di classe II	Mancanza di espressione del MHC di classe II	Nessuna cellula T CD4	Generale
Sindrome di Wiskott-Aldrich	Legata all'X; gene WASP difettoso	Ridotta risposta anticorpale verso il lipopolisaccaride, ridotta risposta T-cellulare, disfunzione delle cellule T _{reg}	Batteri extracellulari capsulati
Agammaglobulinemia legata al cromosoma X	Perdita della tirosina chinasi Btk	Nessuna cellula B	Batteri extracellulari, virus
Sindrome iper IgM	Deficit di AID Deficit di CD40L Deficit di CD40 Deficit di NEMO (IKK)	Assenza di switch isotipico e/o ipermutazioni somatiche	Batteri extracellulari <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>
Immunodeficienza variabile comune	Deficit di ICOS, altri deficit sconosciuti	Difettosa produzione di IgA e IgG	Batteri extracellulari
Deficienza selettiva di IgA	Sconosciuta; legata al MHC	Nessuna sintesi di IgA	Infezioni respiratorie
Deficienza dei fagociti	Molte e differenti	Perdita della funzione fagocitaria	Batteri extracellulari e funghi
Deficienze del complemento	Molte e differenti	Perdita di componenti specifiche complemento	Batteri extracellulari particolarmente <i>Neisseria</i> spp.
Sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X	Mutazioni di SAP (SH2D1A)	Incapacità di controllare la proliferazione dei linfociti B	Tumori dei linfociti B indotti dall'EBV
Atassia telangiectasia	Mutazione del dominio della chinasi di ATM	Riduzione di linfociti T	Infezioni respiratorie
Sindrome di Bloom	Alterazioni della DNA elicasi	Riduzione dei linfociti T Ridotti livelli anticorpali	Infezioni respiratorie

Immunodeficienze acquisite o secondarie

Immunodeficienze acquisite (secondarie)

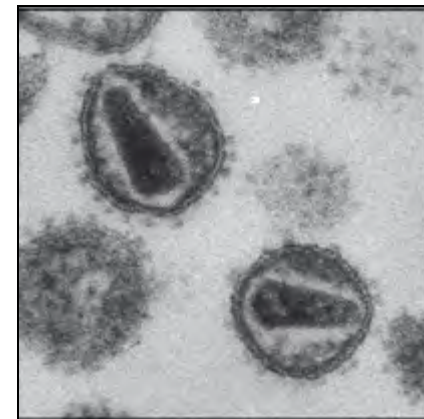
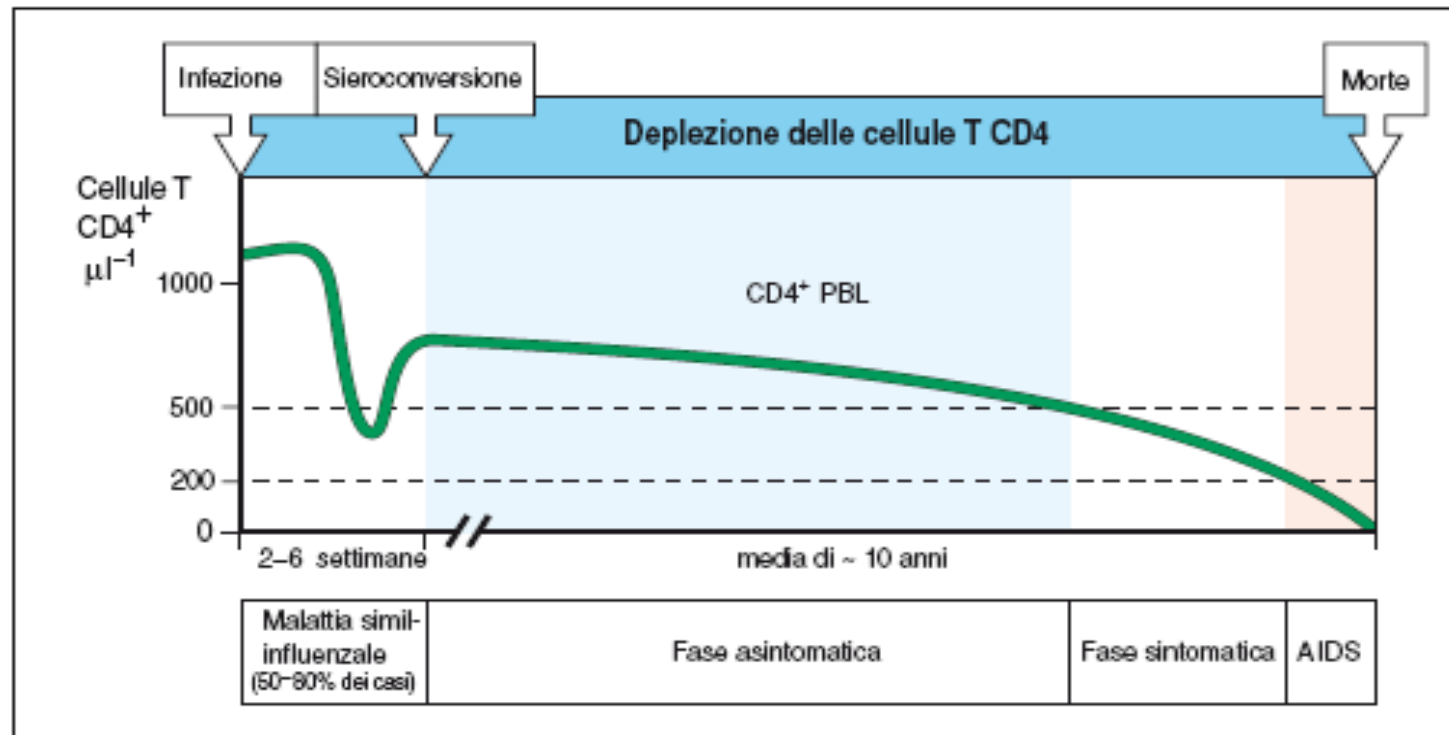
Causa	Meccanismo
Infezione da parte del virus dell'immunodeficienza umana	Diminuzione del numero di linfociti T CD4 ⁺ helper
Malnutrizione calorico-proteica	Il disordine metabolico inibisce la maturazione e le funzioni dei linfociti
Trattamenti radio- o chemioterapici per la cura delle neoplasie	Diminuzione del numero dei precursori midollari leucocitari
Metastasi e leucemie che coinvolgono il midollo osseo	Riduzione anatomica del tessuto ove avviene lo sviluppo dei linfociti
Immunosoppressione per trapianto, malattie autoimmuni	Ridotta attivazione dei linfociti
Rimozione della milza	Ridotta fagocitosi dei microbi

Infezione HIV: la causa più importante

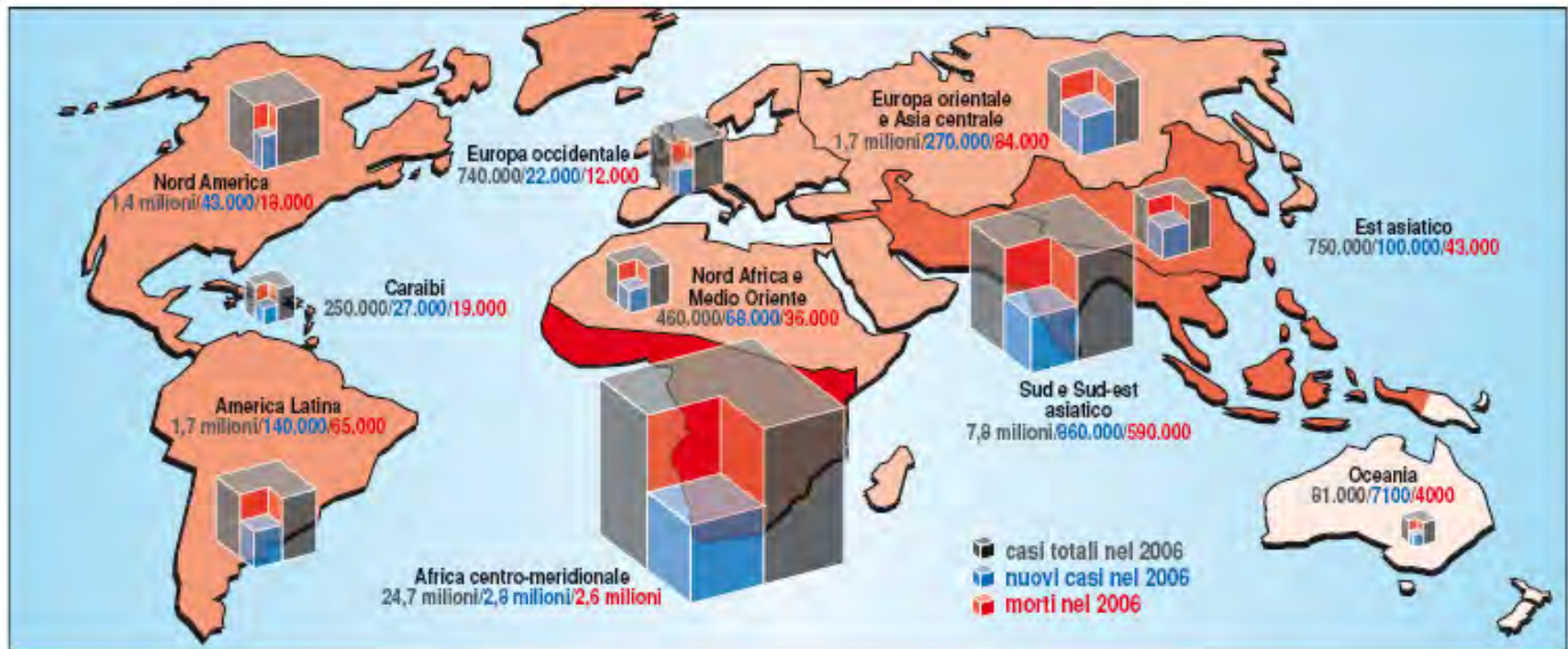
2 tipi di meccanismi patogenici:

- malnutrizione, neoplasie, e infezioni
- immunosoppressioni iatrogene

Decorso tipico di un'infezione da HIV in assenza di trattamento farmacologico



Infezione HIV nel mondo



Nel 2006, 40 milioni di individui con infezione HIV, di cui 5 milioni nuovi casi e più di 3 milioni di morti

Nel 2009, 33.3 milioni di individui con infezione HIV (2.5 milioni di bambini), di cui 2.6 milioni nuovi casi, 1.8 milioni morti

Nel 2010, 34 milioni di individui con infezione HIV (3.4 milioni di bambini, 390.000 bimbi), di cui 2.7 milioni nuovi casi, 1.8 milioni morti