

# Le immunodeficienze primitive associate a patologia malformativa

a cura della Commissione Immunologia della SIAIP

Tiziana Lorenzini<sup>1</sup>, Clementina Canessa<sup>2</sup>, Alberto Tommasini<sup>3</sup>,  
Viviana Moschese<sup>4</sup>, Baldo Martire<sup>5</sup>, Davide Montin<sup>6</sup>, Melengu Taulant<sup>7</sup>,  
Fabio Cardinale<sup>8</sup>, Raffaele Badolato<sup>1</sup> (coordinatore)



Parole chiave: immunodeficienze sindromiche, patologia malformativa, analisi genetica

## Abstract

Nell'ambito delle immunodeficienze primitive, le forme sindromiche si caratterizzano per un interessamento variabile del sistema immunitario in associazione a manifestazioni extra-immunologiche. Tra queste, quelle di più frequente riscontro sono i dismorfismi facciali, il ritardo di crescita e di sviluppo neuropsichico, le alterazioni di cute e annessi, la predisposizione ad autoimmunità e a neoplasie e l'interessamento di plurime linee cellulari ematiche.

Tuttavia si riscontrano casi in cui il difetto immunologico è inserito in un quadro clinico del quale la malformazione d'organo rappresenta la manifestazione più eclatante. Un accurato percorso diagnostico permette di distinguere, nell'ambito della patologia malformativa, le forme che vanno studiate, soprattutto per quanto riguarda gli aspetti immunologici e genetici, come potenziali rappresentanti di una categoria rara, quella delle immunodeficienze primitive associate a malformazioni, ma non trascurabile.

## Introduzione

Nell'ambito dell'eterogenea entità nosologica delle immunodeficienze primitive, le forme definite sindromiche sono patologie geneticamente determinate, caratterizzate da un interessamento di altri organi e apparati oltre che del sistema immunitario. Queste trovano spazio nella classificazione dell'*International Union of Immunological Societies (IUIS)*<sup>1</sup> sotto la dicitura "altre sindromi con immunodeficienza ben de-

finite". Nel suddetto gruppo rientrano la sindrome di Wiskott-Aldrich, i difetti di riparo del DNA, i difetti del timo, le displasie immuno-ossee, la sindrome di Comel-Netherton, la sindrome da Iper-IgE, la malattia veno-occlusiva epatica associata ad immunodeficienza, la discheratosi congenita e il difetto di IKAROS. In tali quadri patologici il coinvolgimento del sistema immunitario è di entità variabile e può assumere un ruolo clinicamente minoritario rispetto alle altre manifesta-

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Università di Brescia; <sup>2</sup> Servizio di Immunologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze; <sup>3</sup> IRCCS Burlo Garofolo, Università di Trieste; <sup>4</sup> Policlinico Tor Vergata, Università Tor Vergata, Roma; <sup>5</sup> Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Bari; <sup>6</sup> Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino; <sup>7</sup> Dipartimento di Pediatria, Università La Sapienza, Roma; <sup>8</sup> Struttura Complessa di Medicina e Pneumo-Allergoimmunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Giovanni XXIII", Bari

zioni. Tuttavia c'è da annotare come questa categoria non esaurisca tutte le forme di immunodeficienza associate a manifestazioni extra-immunologiche. Infatti i restanti sette gruppi in cui si articola la classificazione della IUIS ospitano altre condizioni in cui il difetto immunologico non è isolato (Tab. I).

### Immunodeficienze primitive associate a malformazioni

Il corteo di espressioni delle immunodeficienze primitive sindromiche è pleomorfo<sup>2</sup>. Tipici sono i dismorfismi facciali, mentre frequenti sono il ritardo di crescita, la microcefalia, il ritardo mentale e le manifestazioni a carico di cute ed annessi. All'incostante predisposizione alle infezioni si aggiunge anche un'aumentata suscettibilità a fenomeni di autoimmunità e a neoplasie solide ed ematologiche, così come è possibile una deplezione delle altre linee delle cellule del sangue, oltre a quelle del sistema immunitario.

L'eziologia delle alterazioni presentate risiede nel coinvolgimento patologico di geni espressi in molteplici linee cellulari e simultaneamente coinvolti sia nell'ontogenesi e nella maturazione del sistema immunitario che nella morfogenesi e nell'organogenesi. Si spiega così l'associazione di reperti sindromici che

confluiscono in un quadro clinico complesso con interessamento multisistemico.

In questa sede si vuole focalizzare l'attenzione sulle condizioni nelle quali l'immunodeficienza primitiva si accompagna ad una o più malformazioni maggiori che, condizionando lo stato di salute ed imponendo il ricorso alla terapia medica o chirurgica, diventano l'elemento principale del quadro clinico. Lo scopo è quello di chiarire l'entità della sovrapposizione tra le sindromi con immunodeficienza e le forme con associazione tra immunodeficienza e malformazione d'organo (Fig. 1). In particolare ci si propone di precisare se la malformazione d'organo sia l'espressione di un difetto genetico a carico di una specifica linea cellulare o se rappresenti l'aspetto più rilevante di un meccanismo patologico che incide su molteplici processi cellulari (Tab. II).

### Immunodeficienze primitive associate a malformazioni cardiache

La sindrome di DiGeorge è causata perlopiù da delezioni emizigotiche a carico del cromosoma 22q11.2, ma è stata descritta una forma in cui la delezione è localizzata a livello del braccio corto del cromosoma 10. Tra i geni contenuti nella regione deleta, il gene

**Tab. I.** Classificazione delle immunodeficienze primitive associate a malformazioni.

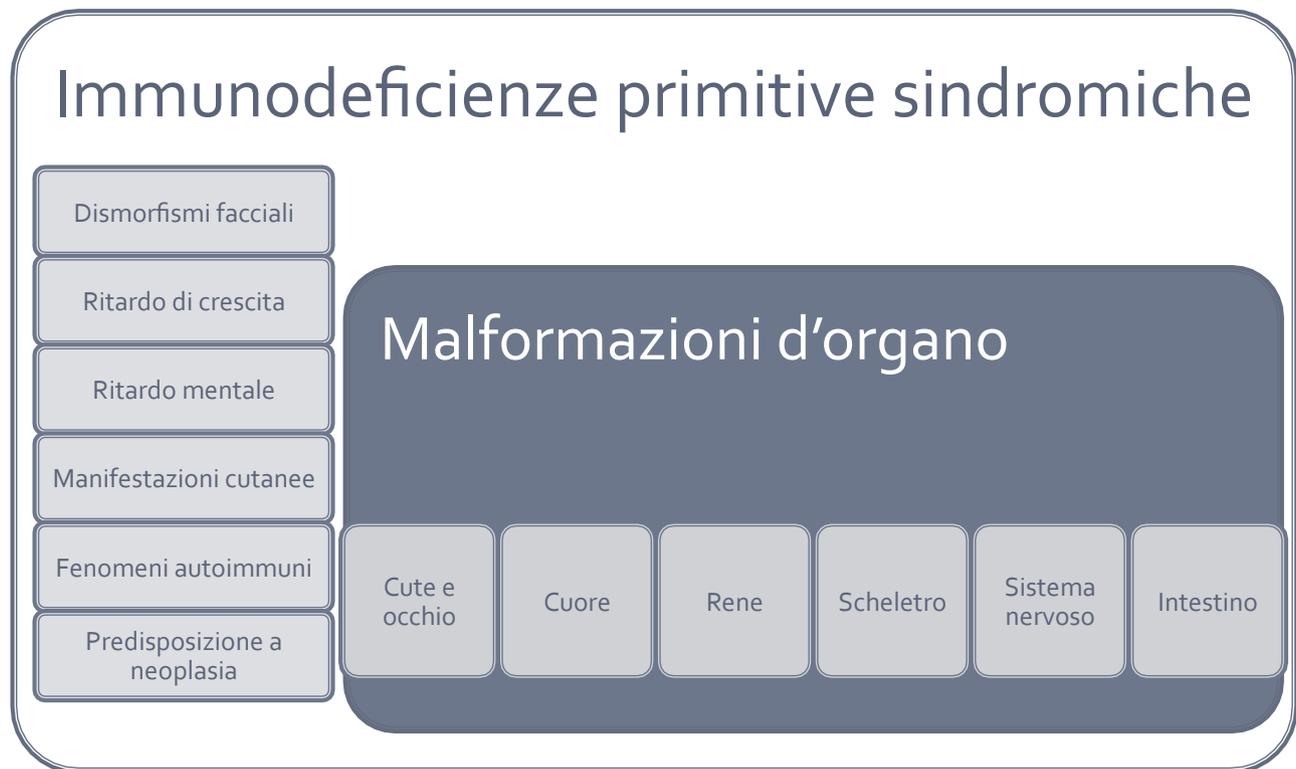
I	Immunodeficienze combinate delle cellule T e B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atresia intestinale multipla associata ad immunodeficienza grave combinata</li> </ul>
II	Difetti prevalentemente anticorpali	
III	Altre sindromi con immunodeficienza ben definite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Wiskott-Aldrich</li> <li>• Difetti del riparo del DNA (Sindrome di Nijmegen, deficit di Ligasi IV, deficit di Cernunnos, Atassia-Teleangiectasia)</li> <li>• Difetti del timo (sindrome di delezione del 22q11.2)</li> <li>• Displasia immuno-ossea (ipoplasia cartilagine-capelli [CHH] e displasia immuno-ossea di Schimke)</li> <li>• Sindrome di Comel-Netherton</li> <li>• Sindrome con Iper IgE (Job)</li> <li>• Malattia veno-occlusiva epatica associata ad immunodeficienza</li> <li>• Discheratosi congenita /sindrome di Hoyerall-Hreidarsson</li> <li>• Difetto di IKAROS</li> </ul>
IV	Patologie con disregolazione immunitaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Chediak-Higashi</li> <li>• Sindrome di Griscelli di tipo 2</li> <li>• Sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 2</li> <li>• Sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 9</li> </ul>
V	Difetti congeniti del numero dei fagociti, della funzione, o di entrambi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia grave congenita di tipo IV</li> <li>• Sindrome di Shwachman-Diamond</li> </ul>
VI	Difetti dell'immunità innata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome WHIM</li> </ul>
VII	Malattie autoinfiammatorie	
VIII	Difetti del complemento	

Tbx1 codifica per un fattore di trascrizione implicato nello sviluppo degli archi faringei, da cui derivano il polo arterioso del cuore e il sistema dell'arco aortico, mentre il gene Crkl codifica per una proteina adattatrice coinvolta nel *signaling* intracellulare di chemochine e fattori di crescita. Un altro gene implicato è Fgf8 che appartiene alla famiglia dei *Fibroblastic Growth Factors* e partecipa alla regolazione della proliferazione, del differenziamento e della migrazione cellulare. Si ipotizza che Fgf8 interagisca con Tbx1 nello sviluppo del tratto di efflusso cardiaco. La deplezione di Tbx1 e di Fgf8 si associa anche ad alterazioni del timo, delle paratiroidi, del palato e cranio-facciali. L'interruzione dell'arco aortico di tipo B e il tronco arterioso persistente sono le principali anomalie cardiovascolari associate alla sindrome di DiGeorge. Altre alterazioni descritte sono la tetralogia di Fallot, il difetto del setto interventricolare, l'atresia della valvola polmonare e la trasposizione delle grandi arterie.

La neutropenia grave congenita di tipo 4 si associa frequentemente a condizioni malformative. Essa è causata dalla mutazione del gene G6PC3 che codifica per la subunità catalitica 3 della glucosio 6 fosfatasi (G6Pasi). Tale gene è localizzato a livello del

cromosoma 17q21.31 e la modalità di trasmissione della malattia è autosomica recessiva. La disfunzione della G6Pasi determina un'alterazione del metabolismo energetico cellulare, una compromissione dell'attività fagocitica e della chemiotassi durante la risposta infiammatoria. La ridotta attività di questo enzima potrebbe essere determinante nelle fasi di sviluppo fetale e post-natale causando le tipiche alterazioni dello sviluppo associate alla neutropenia. Le cardiopatie congenite più frequentemente riportate sono il difetto del setto interatriale, le anomalie valvolari e la pervietà del dotto arterioso, ma sono descritte anche malformazioni renali, urogenitali, epatiche e scheletriche.

La sindrome WHIM<sup>3</sup> è una malattia a trasmissione autosomica dominante, dovuta a mutazioni eterozigoti del gene CXCR4, mappato sul cromosoma 2q21. Quest'ultimo codifica per un recettore delle chemochine e la delezione della sua estremità C-terminale determina un'aumentata responsività al ligando CXCL12. L'asse CXCL12/CXCR4 assume un ruolo cruciale nel traffico dei leucociti, e in particolare nel rilascio dei neutrofili dal midollo osseo, ma anche nello sviluppo delle strutture cardiache. È stata descritta un'aumentata incidenza della tetralogia di Fallot in pazienti con



**Fig. 1.** Immunodeficienze primitive associate a malformazioni.

**Tab. II.** Genetica delle immunodeficienze primitive associate a malformazioni.

Immunodeficienza primitiva	Modalità di trasmissione	Geni mutati	Omim geni	Cromosoma	Organi interessati
Sindrome di delezione del 22q11.2	AD, sporadica	TBX1 FGF8 CRKL	602054 600483 602007	22q11.21	Cuore, rene, scheletro
Sindrome WHIM	AD	CXCR4	162643	2q21	Cuore, scheletro
Neutropenia grave congenita di tipo IV	AR	G6PC3	611045	17q21.31	Cuore, rene
Sindrome CHARGE	AD	CHD7	608892	8q12.1-q12.2	Cuore, apparato urogenitale
Sindrome di Kabuki	AD, sporadica	MLL2	602113	12q13.12	Cuore, scheletro
Sindrome di Rubinstein-Taybi	AD	CREBBP	600140	16p13.3	Cuore, scheletro
Monosomia 18p	Sporadica	-	-	18p	Cuore, scheletro
Sindrome di Nijmegen	AR	NBS1	602667	8q21.3	Rene, scheletro, midollo osseo
Deficit di Cernunnos	AR	NHEJ1	611290	2q35	Scheletro, midollo osseo
Sindrome Ligasi IV	AR	LIG4	606593	13q22	Scheletro, midollo osseo
Atassia Teleangiectasia	AR	ATM	208900	11q22.3	SNC, cute
Sindrome da Iper IgE (Job)	AD, AR	STAT3 DOCK8 TYK2	102582 611432 176941	17q21.2 9p24.3 19p13.2	Scheletro
SCID da difetto di ADA	AR	ADA	608958	20q13.12	Scheletro, SNC
Ipoplasia cartilagine-capelli (CHH)	AR	RMRP	157660	9p13.3	Scheletro
Displasia immuno-ossea di Schimke	AR	SMARCA1	606622	2q35	Scheletro
Sindrome da immunodeficienza primitiva dovuta a deficit di p14	AR	MAPBPIP	610389	1q22	Scheletro
Sindrome di Roifman-Melamed	Sconosciuta	ACP5	171640	19p13.2	Scheletro
Sindrome di Omenn	AR	DCLRE1C RAG1 RAG2	605988 179615 179616	10p13 11p12 11p12	Scheletro
Sindrome di Chediak-Higashi	AR	LYST	606897	1q42.3	Anomalie oculocutanee
Sindrome di Griscelli di tipo 2	AR	RAB27A	603868	15q21.3	Anomalie oculocutanee
Sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 2	AR	AP3B1	603401	5q14.1	Anomalie oculocutanee
Sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 9	AR	PLDN	604310	15q21.1	Anomalie oculocutanee
Sindrome di Hoyerall-Hreidarsson	X-linked	DKC1	300126	Xq28	SNC
Sindrome di Vici	AR	EPG5	615068	18q12.3-q21.1	SNC
Sindrome di Shwachman-Diamond	AR	SBDS	607444	7q11.21	Scheletro

sindrome WHIM. Questo reperto fa presupporre un potenziale coinvolgimento dell'asse CXCL12/CXCR4 nella formazione dei setti ventricolari e delle valvole cardiache.

Nella sindrome CHARGE le anomalie cardiache più frequentemente descritte sono la tetralogia di Fallot, la persistenza del dotto arterioso, il canale atrioventricolare completo e i difetti settali. Oltre alle alterazioni cardiache la definizione della sindrome è soddisfatta dalla compresenza di altri criteri quali il coloboma, l'atresia delle coane, il ritardo di crescita e di sviluppo, le anomalie genitourinarie e le alterazioni uditive, olfattorie e di altri nervi cranici. Un tale coinvolgimento multisistemico è spiegabile da un'aberrazione dello sviluppo embrionale e fetale, dovuta ad una mutazione del gene CHD7, mappato a livello del cromosoma 8q12. Tale gene codifica per un regolatore trascrizionale coinvolto nello sviluppo della cresta neurale. È stata riconosciuta un'associazione tra la sindrome CHARGE e un difetto dell'immunità cellulare che si manifesta con una linfopenia da moderata a grave<sup>4</sup>.

**La sindrome di DiGeorge è causata perlopiù da delezioni emizigotiche a carico del cromosoma 22q11.2, ma è stata descritta una forma in cui la delezione è localizzata a livello del braccio corto del cromosoma 10.**

---

### **Immunodeficienze primitive associate a malformazioni del rene e del tratto urogenitale**

Le malformazioni del rene e del tratto urogenitale generalmente non rappresentano l'elemento preminente all'interno del quadro clinico, ma si presentano in associazione ad altre anomalie d'organo. Si ritrovano occasionalmente nella sindrome di DiGeorge, nella neutropenia grave congenita di tipo IV e nella sindrome da rotture cromosomiche di tipo Nijmegen. Le alterazioni renali includono l'agenesia o la displasia renale, il rene

multicistico, l'ostruzione delle vie urinarie, il reflusso vescico-ureterale e la duplicazione degli ureteri.

La sindrome da rotture cromosomiche tipo Nijmegen, a trasmissione autosomica recessiva, è dovuta alla mutazione del gene NBS1 che codifica per la nibrina, la cui funzione consiste nel riparare le rotture a doppio filamento del DNA. Tale capacità dipende dalla presenza di tutti gli elementi del complesso MRE11/RAD50/NBS. La perdita dell'integrità di questo complesso si traduce in una difettiva risposta alla produzione di intermedi reattivi dell'ossigeno che si verifica dopo l'esposizione a mutageni. Ne conseguono un danno al DNA, un'instabilità cromosomica ed un aumentato rischio di cancro.

**Le malformazioni del rene e del tratto urogenitale generalmente non rappresentano l'elemento preminente all'interno del quadro clinico, ma si presentano in associazione ad altre anomalie d'organo.**

---

### **Immunodeficienze primitive associate a malformazioni del tratto gastrointestinale**

Le malformazioni del tratto gastrointestinale si ritrovano come tratto emergente dell'atresia intestinale multipla associata ad immunodeficienza grave combinata (SCID). Si tratta di una sindrome a trasmissione autosomica recessiva, la cui eziologia è ignota, essendo invocati fattori genetici ed ambientali che influenzano lo sviluppo del tratto digerente.

---

### **Immunodeficienze primitive associate a malformazioni scheletriche**

Le malformazioni scheletriche sono presenti in associazione all'immunodeficienza in un notevole numero di sindromi. Si tratta di anomalie di sviluppo e di ossificazione dell'osso che si esprimono in modo eterogeneo sulla base dei segmenti ossei colpiti. Si possono

manifestare con bassa statura, osteolisi idiopatiche, sproporzione dei segmenti corporei e alterazioni dell'asse tra questi ultimi, alterazioni della curvatura della colonna vertebrale e anomalie delle dita.

In particolare, nella sindrome da Iper-IgE<sup>5</sup>, nota anche come sindrome di Job, si riscontrano osteopenia, fratture patologiche, scoliosi e iperestensibilità. La facies è caratteristica con fronte prominente, sella nasale larga, palato ogivale e prognatismo, le anomalie dentali sono costanti e si presentano come una ritenzione della dentizione decidua. La patogenesi di questa sindrome è da ricondurre ad un'alterazione della cascata del segnale intracellulare JAK-STAT, innescata dalle citochine IL-6, IL-23, IL-10 coinvolte nella regolazione dell'infiammazione. La mutazione più frequentemente riportata riguarda STAT3 che partecipa alla trasduzione del segnale attivando la trascrizione del DNA. In questo caso la modalità di trasmissione è autosomica dominante. Meno frequente è la forma autosomica recessiva dovuta ad una mutazione in omozigosi del gene DOCK8 che codifica per una proteina coinvolta nel *signaling* intracellulare. Recentemente è stato descritto un altro gene TYK2, responsabile di una forma

a trasmissione autosomica recessiva, che codifica per una proteina della famiglia delle tirosinchinasi.

Nell'ipoplasia cartilagine-capelli (*Cartilage Hair Hypoplasia*, CHH) l'alterazione delle metafisi ossee, rilevabile a livello radiologico, determina una bassa statura, eventualmente associata ad arti corti e deformati. Altre anomalie riguardano i capelli, sottili e radi, i legamenti, la cui lassità può causare instabilità delle articolazioni, la curvatura della colonna vertebrale e la morfologia del torace. Il difetto immunologico si manifesta con una linfopenia di gravità variabile, mentre l'immunità umorale è generalmente risparmiata. La mutazione causale riguarda il gene RMRP che codifica per un componente di un'endoribonucleasi che catalizza l'idrolisi dell'RNA mitocondriale.

L'ipoplasia cartilagine-capelli va posta in diagnosi differenziale con la displasia immuno-ossea di Schimke, caratterizzata a livello scheletrico da displasia spondilo-epifisaria e da una bassa statura disarmonica. Altri reperti sono i dismorfismi facciali, le alterazioni cutanee e dei capelli e il coinvolgimento renale, con una sindrome nefrosica progressiva che si manifesta dapprima con proteinuria ed ipertensione arteriosa e

**Tab. III.** Alterazioni d'organo riscontrate per tipo di sistema/apparato.

Sistema/apparato	Alterazioni riscontrate
Cuore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difetto del setto interventricolare/interatriale</li> <li>• Pervietà del dotto di Botallo</li> <li>• Tetralogia di Fallot</li> <li>• Coartazione aortica</li> <li>• Tronco arterioso comune</li> <li>• Canale atrioventricolare completo</li> <li>• Patologia valvolare</li> </ul>
Rene e tratto urogenitale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agenesia/ipoplasia/displasia renale</li> <li>• Ostruzione ureterale</li> <li>• Duplicità/bifidità/ectopia ureterale</li> <li>• Ipoplasia dei genitali</li> </ul>
Tratto gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atresia intestinale multipla</li> </ul>
Scheletro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bassa statura armonica/disarmonica</li> <li>• Osteopenia/osteolisi idiopatiche</li> <li>• Anomalie di curvatura della colonna vertebrale</li> <li>• Deformità del torace</li> <li>• Deformità degli arti e alterazioni dell'asse tra i segmenti corporei</li> <li>• Iperlassità legamentosa</li> <li>• Displasia spondilo-epifisaria</li> </ul>
Sistema nervoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipoplasia cerebellare</li> <li>• Agenesia del corpo calloso</li> <li>• Microcefalia</li> </ul>
Generali	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dismorfismi facciali</li> <li>• Microcrania/macrocrania</li> <li>• Alterazioni della pigmentazione di cute/capelli/occhi</li> <li>• Ritardo mentale/di crescita</li> </ul>

poi con insufficienza renale terminale. Dal punto di vista immunologico si ha un difetto dell'immunità cellulo-mediata. La base genetica di circa il 50-60% dei casi è stata identificata nella mutazione in omozigosi o eterozigosi composta del gene SMARCA1, a livello del cromosoma 2q35 che codifica per una proteina deputata al rimodellamento della cromatina.

Una forma di immunodeficienza primitiva in cui anomalie scheletriche, come la disostosi metafisaria, la bassa statura e la deformità del torace, convivono con un difetto dell'immunità innata, invece che dell'immunità cellulare, è la sindrome di Shwachman-Diamond. Si tratta di una malattia ematologica che oltre alla neutropenia si accompagna anche ad anemia e trombocitopenia. C'è la possibilità che il quadro ematologico evolva in una sindrome mielodisplastica o in una leucemia mieloblastica acuta. Un altro elemento condizionante il decorso clinico è la presenza di un'insufficienza pancreatica esocrina, dovuta ad una lipomatosi del pancreas. La causa di tale condizione, trasmessa con modalità autosomica recessiva, è la mutazione del gene SBDS, localizzato a livello del cromosoma 7q11. Quest'ultimo codifica per una proteina ubiquitaria, coinvolta nel metabolismo dell'RNA e nella funzione dei ribosomi.

**Le malformazioni scheletriche sono presenti in associazione all'immunodeficienza in un notevole numero di sindromi e si esprimono in modo eterogeneo sulla base dei segmenti ossei colpiti.**

---

### **Immunodeficienze primitive associate a malformazioni del sistema nervoso**

Sebbene alcune forme di immunodeficienza siano associate a ritardo mentale e microcefalia, il riscontro di una malformazione del sistema nervoso non è così frequente. La sindrome di Hoyerall-Hreidarsson<sup>6</sup> è una grave malattia in cui sono presenti ipoplasia cerebellare, assenza del corpo calloso, microcefalia,

ritardo mentale e di crescita e pancitopenia. Il difetto immunologico associato è stato descritto come un'immunodeficienza grave combinata T+ B- NK- associata ad insufficienza midollare<sup>7</sup>. Le basi genetiche sono perlopiù ignote, ma sono state rinvenute in alcuni casi mutazioni del gene DKC1, lo stesso che è alterato nella discheratosi congenita. Tale gene codifica per una componente del complesso della telomerasi ed è localizzato a livello del cromosoma X.

Si osserva inoltre microcefalia a suscettibilità allo sviluppo di linfomi nelle sindromi da rottura del DNA come la sindrome di Nijmegen, il deficit di Ligasi IV ed il deficit di Cernunnos. Tali condizioni sono caratterizzate da radiosensibilità e aumento di rotture cromosomiche dopo coltura con bleomicina. Esse sono dovute a difetti nei meccanismi di riparazione del DNA che comportano anomalie nel processo di VDJ recombination nei linfociti T e B che danno luogo a linfopenia e deficit anticorpale che spesso inizia sotto forma di deficit di IgA. Allo stesso gruppo di difetti, appartiene anche l'ataxia-teleangiectasia (AT) che si caratterizza per il riscontro di atassia e teleangiectasie, l'aumento della alfa-fetoproteina plasmatica, mentre manca la microcefalia ed il ritardo mentale che si riscontrano negli altri difetti di riparazione del DNA. Anche nella AT si osserva un esordio del deficit immunologico con deficit di IgA che poi si estende alle altre sottoclassi, mentre nella seconda decade c'è un rischio aumentato di tumori.

**Sebbene alcune forme di immunodeficienza siano associate a ritardo mentale e microcefalia, il riscontro di una malformazione del sistema nervoso non è così frequente.**

---

### **Immunodeficienze primitive associate ad anomalie oculo-cutanee**

La sindrome di Chediak Higashi si caratterizza per la presenza di ipopigmentazione di cute, occhi e capelli, difetti della coagulazione e disturbi neurologici, tra cui la neuropatia periferica. L'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche è legata ad un difetto funzio-

**Tab. IV.** Funzione dei geni mutati nelle diverse forme di immunodeficienze primitive associate a malformazioni.

Gene	Funzione
TBX1 FGF8 CRKL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fattore di trascrizione</li> <li>• Fattore di crescita</li> <li>• Proteina adattatrice del signaling intracellulare</li> </ul>
CXCR4	• Recettore di membrana
G6PC3	• Subunità catalitica di un enzima del metabolismo energetico cellulare
CHD7	• Fattore di trascrizione
MLL2	• Enzima
CREBBP	• Fattore di trascrizione
NBS1	• Proteina di riparo del DNA
NHEJ1	• Proteina di riparo del DNA
STAT3 DOCK8 TYK2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasduzione del segnale e attivatore della trascrizione</li> <li>• Proteina del signaling intracellulare</li> <li>• Enzima del signaling intracellulare</li> </ul>
ADA	• Enzima del metabolismo delle purine
RMRP	• Endoribunucleasi che catalizza l'idrolisi dell'RNA
SMARCAL1	• Rimodellamento della cromatina
MAPBPIP	• Regolatore del signaling intracellulare
ACP5	• Enzima
DCLRE1C RAG1 RAG2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riparo del DNA e ricombinazione V(D)J</li> <li>• Enzima coinvolto nella ricombinazione V(D)J</li> <li>• Enzima coinvolto nella ricombinazione V(D)J</li> </ul>
LYST	• Traffico lisosomiale
RAB27A	• Trasduzione del segnale
AP3B1	• Formazione degli organelli intracellulari
PLDN	• Traffico intracellulare delle vescicole
DKC1	• Processamento dell'rRNA
EPG5	• Autofagia lisosomiale
SBDS	• Metabolismo dell'RNA

nale dei leucociti e dei linfociti NK, a livello dei quali è possibile rilevare delle caratteristiche inclusioni lisosomiali all'esame dello striscio di sangue periferico. Infatti la mutazione all'origine della malattia riguarda il gene LYST che codifica per una proteina coinvolta nel traffico lisosomiale. La prognosi è compromessa a causa della possibile evoluzione in una fase accelerata di malattia con infiltrazione linfoistocitaria di diversi organi.

La sindrome di Chediak Higashi va posta in diagnosi differenziale con la sindrome di Griscelli di tipo 2,

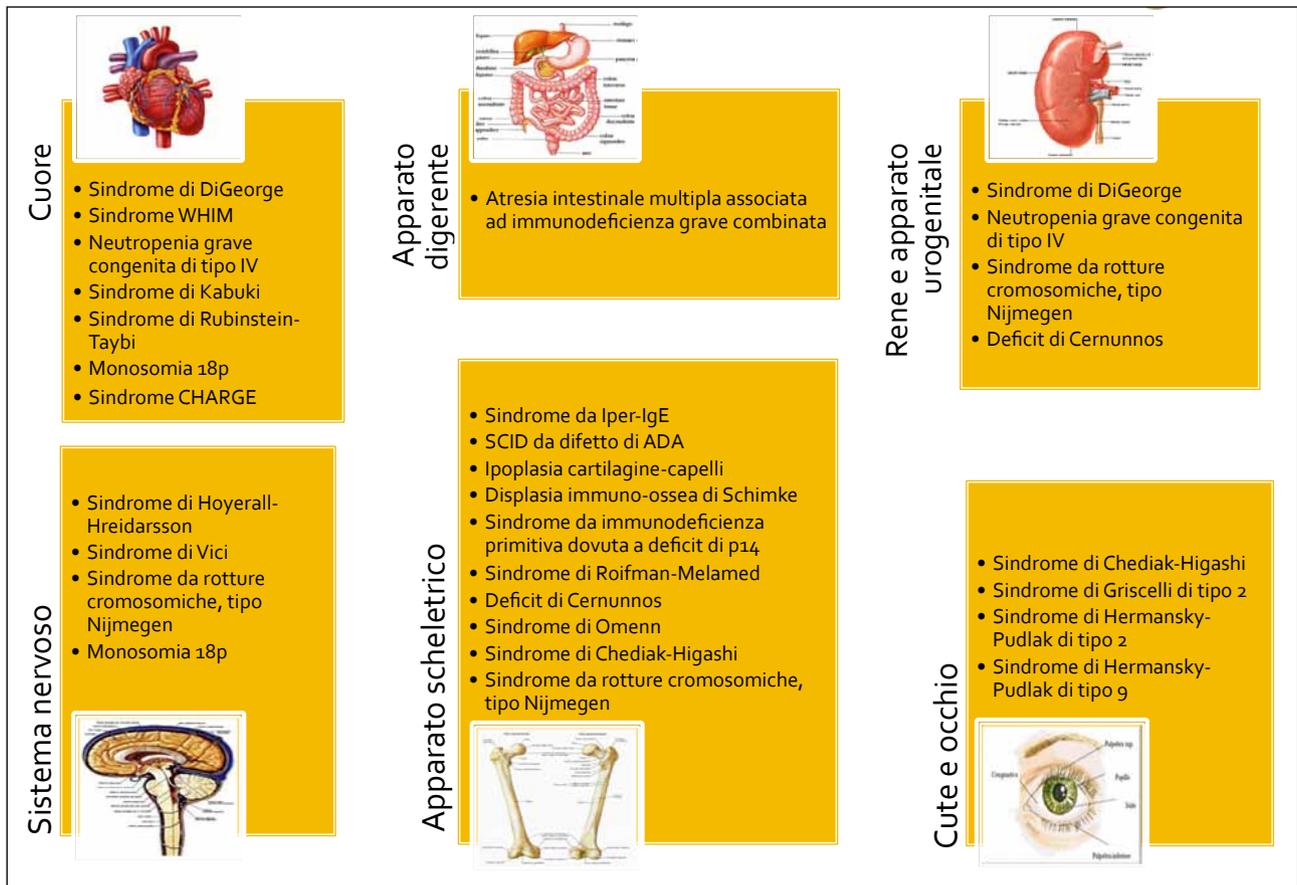
anch'essa caratterizzata da ipopigmentazione, immunodeficienza, dovuta ad un difetto dei linfociti T e NK, alterazioni neurologiche incostanti ed evoluzione verso una linfoistocitosi emofagocitica. L'esame al microscopio ottico del capello permette di distinguere le due condizioni. La sindrome di Griscelli di tipo 2 è dovuta ad una mutazione del gene RAB27A che codifica per una proteina di membrana coinvolta nel trasporto intracellulare e nella trasduzione del segnale.

La sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 2 si associa ad albinismo oculocutaneo, diatesi emorragica e accumulo intracellulare di ceroidi e lipofusina che si manifesta con interessamento patologico polmonare e intestinale. Come nella sindrome di Chediak Higashi c'è un difetto nella formazione e nel traffico intracellulare delle vescicole. La sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 2 si distingue dalle altre forme per un'aumentata predisposizione alle infezioni dovuta ad una neutropenia congenita, la causa è una mutazione del gene AP3B1 che codifica per una proteina coinvolta nella formazione dei melanosomi, dei granuli piastrinici e dei lisosomi. Recentemente è stata identificata un'associazione tra immunodeficienza e sindrome di Hermansky-Pudlak di tipo 9, dovuta a mutazione del gene PLDN che codifica per una proteina coinvolta nel traffico intracellulare delle vescicole<sup>8</sup>.

## Conclusioni

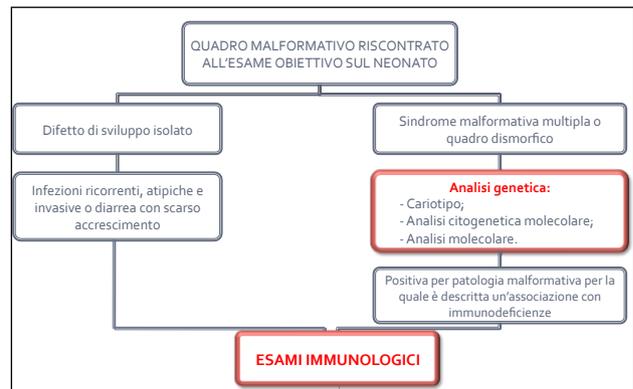
Le malformazioni che più frequentemente si riscontrano in associazione all'immunodeficienza primitiva riguardano il sistema scheletrico e il cuore, mentre meno frequente è il coinvolgimento del rene, del tratto gastrointestinale e del sistema nervoso (Tab. III). L'anomalia d'organo difficilmente è isolata, ma fa parte di un quadro clinico complesso in associazione ad altre manifestazioni tra le quali malformazioni minori.

Lo studio dei geni implicati dimostra come questi abbiano un ruolo in funzioni essenziali per la sopravvivenza cellulare e perciò comuni a diverse linee cellulari (Tab. IV). Tra queste la trascrizione, la duplicazione e il riparo del DNA e il metabolismo energetico. In altri casi sono interessati meccanismi più specifici implicati nella risposta immunitaria, come la trasduzione del segnale in risposta al legame tra recettore e fattore di crescita o citochina. Le immunodeficienze primitive con malformazioni d'organo sono quindi da ricondurre alla categoria delle forme sindromiche



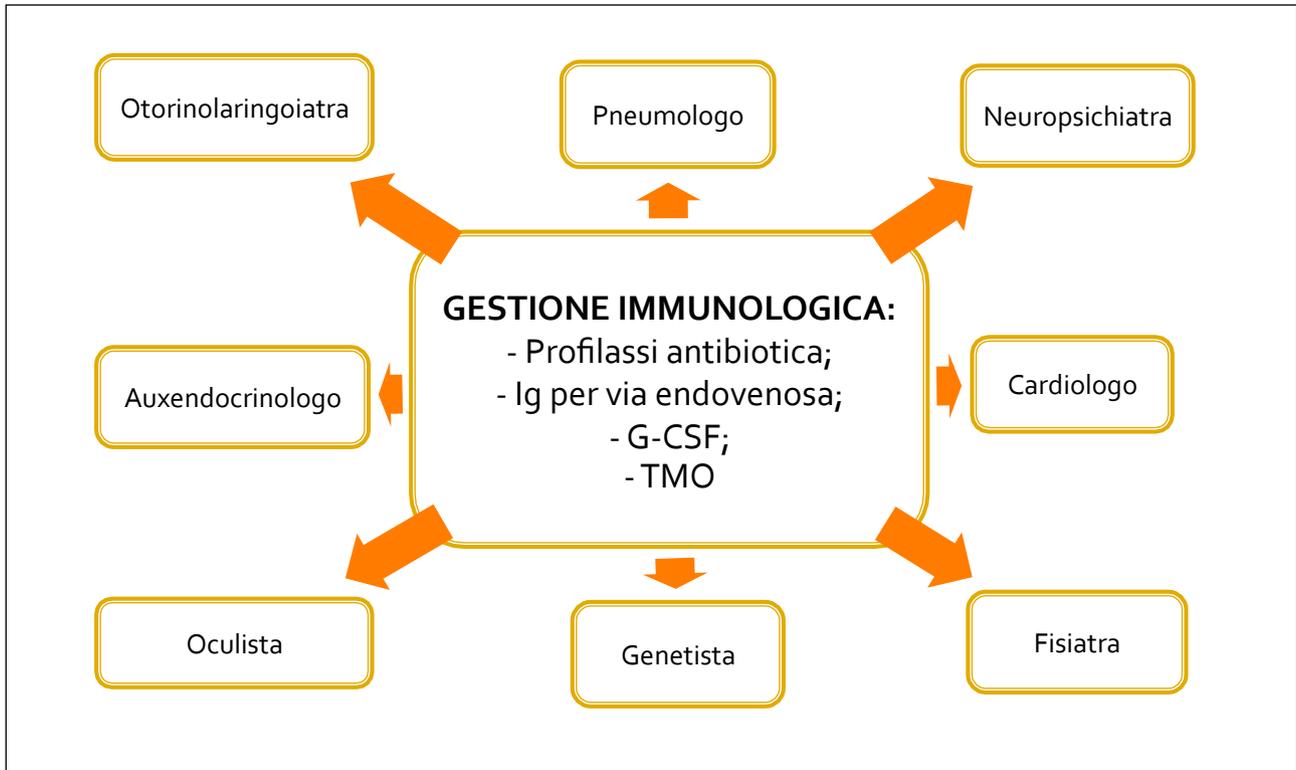
**Fig. 2.** Sindromi associate a malformazioni d'organo.

di immunodeficienza primitiva con le quali condividono manifestazioni cliniche ed eziologia. Il motivo di un preferenziale interessamento di un organo rispetto agli altri è da ricercare nello studio ancora in corso dell'espressione dei geni implicati nelle varie fasi dell'organogenesi e della morfogenesi (Fig. 2). Di conseguenza, di fronte alla presentazione di un quadro malformativo alla nascita, il primo atto consiste nella ricostruzione dell'anamnesi familiare attraverso un albero genealogico per valutare l'eventuale ereditarietà della condizione. Il secondo atto consiste nella ricerca di elementi dismorfici o altre manifestazioni che possano essere suggestive di un quadro sindromico. In questo caso sono indicate indagini genetiche per identificare l'eziologia della condizione. L'esecuzione di esami immunologici, dapprima di primo e poi di secondo livello, è giustificata dalla descritta associazione tra la condizione sindromica e un difetto immunologico (Fig. 3). Si viene così a definire la complessità del problema dell'associazione tra immunodeficienze primitive e



**Fig. 3.** Iter diagnostico suggerito a partire dal riscontro di un quadro malformativo alla nascita.

patologia malformativa, che comincia al momento della definizione dell'eziologia e dei meccanismi patogenetici, continua con la formulazione di un modello diagnostico e culmina nella gestione terapeutica e assistenziale del paziente (Fig. 4).



**Fig. 4.** Presa in carico assistenziale.

## Bibliografia

- 1 Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J, et al. *Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency*. Front Immunol 2011;2:54.
- 2 Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. *Educational paper. Syndromic forms of primary immunodeficiency*. Eur J Pediatr 2011;170:259-308.
- 3 Badolato R, Dotta L, Tassone L, et al. *Tetralogy of fallot is an uncommon manifestation of warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome*. J Pediatr 2012;161:763-5.
- 4 Chopra C, Baretto R, Duddridge M, et al. *T-cell immunodeficiency in CHARGE syndrome*. Acta Paediatr 2009;98:408-10.
- 5 Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. *STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome*. N Engl J Med 2007;357:1608-19.
- 6 Dokal I. *Dyskeratosis congenita*. Hematology. American Society of Hematology Education Program, 2011;2011:480-6.
- 7 Cossu F, Vulliamy TJ, Marrone A, et al. *A novel DKC1 mutation, severe combined immunodeficiency (T+B-NK- SCID) and bone marrow transplantation in an infant with Hoyerall-Hreidarsson syndrome*. Br J Haematol 2002;119:765-8.
- 8 Badolato R, Prandini A, Caracciolo S, et al. *Exome sequencing reveals a pallidin mutation in a Hermansky-Pudlak-like primary immunodeficiency syndrome*. Blood 2012;119:3185-7.