



Ospedale G. Corradi Gesù
Fatebenefratelli
U.O.C. Pediatria - Area Allergologia-406r



7^o CORSO ALLERGOLOGIA ed IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

23/24/25 MAGGIO 2013

Centro Congressi Fra Pietro Maria de Giovanni o.Jt.
Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli
BENEVENTO

Come riconoscere una immunodeficienza

Annarosa Soresina

Unità di Immunologia Pediatrica,
Clinica Pediatrica,
Università di Brescia



Patients with primary immunodeficiencies often have symptoms of their disease for months or years before diagnosis and treatment. This is partly because these disorders are relatively uncommon and the infections typical of immunodeficiency, for example otitis, sinusitis, and pneumonia, are common. For many immunodeficiencies, early diagnosis and the initiation of therapy can prevent significant morbidity.

J Pediatr 2002;141:566-71

CONLEY AND HOWARD



“La maggior parte dei bambini presenta infezioni respiratorie ricorrenti.

Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti costituisce una delle sfide più difficili in pediatria”.

Andrew Bush,

Pediatr Clin N Am 56 (2009) 67–100

Table 1 Frequency of infections in a general childhood population†

Age (years)	Infections per year
0–2	6
3–4	5
5–9	4
10–14	3

†Adapted with permission from Hosking and Robertson.¹

Journal of Paediatrics and Child Health **48** (2012) 202–209

Paul EA Gray,^{1,2} Mahila Namasivayam^{1,2} and John B Ziegler^{1,2}



“La sfida consiste:

- prima di tutto nel decidere quando passare dalla terapia sintomatica all'eseguire indagini diagnostiche,
- poi decidere quali indagini devono essere eseguite e quando fermarsi ed
- infine intraprendere la terapia adeguata per la patologia di base che sottende”.



Andrew Bush,
Pediatr Clin N Am 56 (2009) 67–100



Otite media ricorrente

3 o più episodi di OMA in 6 mesi, ovvero 4 episodi in 12 mesi

<p>Cause locali</p>	<p>Compressione Palato ogivale, palatoschisi Stenosi tubarica Stenosi ossee Alterazioni conformazione craniofacciale Paralisi, inefficienza dei muscoli palatini Cicatrici della mucosa Otite media secretiva</p>
<p>Cause sistemiche</p>	<p>Atopia Discinesia ciliare Immunodeficienze primitive e secondarie Fibrosi cistica</p>

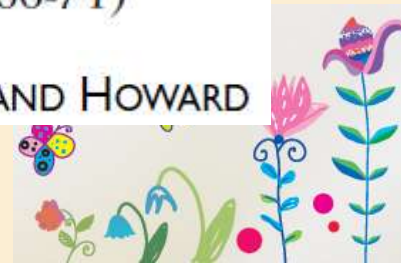


Otiti ricorrenti

Età media alla diagnosi	N. pazienti con XLA	N. pazienti con ospedalizzazione prima della diagnosi	N. pazienti con anamnesi positiva per Otiti ricorrenti
13-40 mesi	29	26 / 29	26 / 29
> 40 mesi	19	18 / 19	19 / 19

Most of the patients had a history of recurrent otitis at the time of diagnosis, which when combined with the physical finding of markedly decreased or absent tonsils and cervical lymph nodes, could have alerted physicians to the diagnosis of XLA. (J Pediatr 2002;141:566-71)

CONLEY AND HOWARD



Rinosinusite cronica o ricorrente

Alterazione della normale pervietà delle prime vie aeree

Per ostruzione meccanica:

Polipi nasali

Corpi estranei

Deviazione del setto

Ipertrofia adenoidea

Tumori

Per edema della mucosa:

Rinite allergica

Rinite vasomotoria

Da ipersensibilità all'aspirina

Da irritanti

Patologie sistemiche

Fibrosi cistica

Discinesia ciliare

Immunodeficienze

congenite o acquisite

Reflusso Gastroesofageo

Flogosi allergica

Granulomatosi di Wegener



Mini-Symposium: Recurrent Lower Respiratory Tract Infections

Evaluating the child with recurrent lower respiratory tract infections

Paul L.P. Brand *, M.F. Paulien Hoving, Eric P. de Groot

Pneumonia is extremely common, in particular in developing countries, in which it remains a major cause of child mortality. Death from pneumonia in children is rare in industrialized countries, but its incidence is high, affecting as much as 4% of children < 2 yrs of age, 2% of 5-9 yr old children, and 1% older children each year.⁵

Recurrent pneumonia is usually defined as two or more episodes of pneumonia in a year, or 3 or more ever, and is thought to occur in 7-9% of all children with pneumonia.^{5,6}



Infezioni ricorrenti basse vie respiratorie: approfondimento diagnostico

One striking finding is that the majority of causes of recurrent pneumonia in children are already known before the first episode of pneumonia occurs.^{4,8}

For example, psychomotor retardation with feeding problems and gastroesophageal reflux and congenital heart disease are common causes of recurrent pneumonia in children, but these are already known when the child presents with recurrent pneumonia. In such cases, there is no need to pursue another underlying cause for recurrent pneumonia.

Paediatric Respiratory Reviews 13 (2012) 135–138

- Anamnesi
- Esame obiettivo



Recurrent infection in children: When and how to investigate for primary immunodeficiency?

Key Points

- 2 Primary immunodeficiency (PID) is rare and may be suggested by undue severity of infection, lack of response to antimicrobials, persistent purulent discharges and the involvement of unusual organisms.

Table 2 Findings suggestive of immune deficiency

Findings suggestive of immune deficiency

- Unexplained excessive frequency and/or severity of infection
 - Eight ear infections, two sinus infections per year
 - Especially where mucopurulent discharge
 - Two episodes of pneumonia in 12 months or chronic suppurative chest infection
 - Rare or unusual complications
 - E.g. Complicated varicella
- Dependence on or refractory to antibiotic treatment
 - Need for intravenous antibiotics to clear infection
 - Two or more months on antibiotics to little effect
- Infectious syndromes
 - More than one organ involved
 - Recurrent deep skin or organ abscesses
 - Two or more deep-seated infections (e.g. sepsis, meningitis, pneumonia)
- Organisms
 - Less virulent or opportunistic causative agent
 - Persistent oral thrush or cutaneous candidiasis (significance increases as the child moves through infancy).
- Constitutional symptoms
 - Persistent extensive atypical dermatitis or erythroderma
 - Chronic diarrhoea

PEA Gray *et al.*

Journal of Paediatrics and Child Health **48** (2012) 202–209



10 Campanelli di Allarme delle Immunodeficienze Primitive



May 19, 2013, 12:35 PM

[Home](#)

[Contact ESID Webmaster](#)

ESID Society

[ESID Board & Constitution](#)

[The President's Corner](#)

[News, Documents, Reports](#)

[ESID Biennial Meetings](#)

[Scientific Meetings](#)

[Documenting Centers](#)

[Other Databases & Links](#)

ESID Working Parties

[Bone Marrow Transplantation](#)

> Clinical

[Back to 'Clinical' index](#)

>> 10 Warning Signs

- 1) Four or more new ear infections
- 2) Two or more serious sinus infections
- 3) Two or more months of persistent diarrhea
- 4) Two or more pneumonias
- 5) Failure of an infant to gain weight or grow normally
- 6) Recurrent, deep skin abscesses
- 7) Persistent thrush in mouth
- 8) Need for intravenous antibiotics to clear up infections
- 9) Two or more deep-seated abscesses
- 10) A family history of F

Qui sotto sono elencate alcune condizioni che possono fare sospettare la presenza di una immunodeficienza primitiva. Molte di queste condizioni sono comuni ad altre patologie, e solo il vostro medico potrà decidere quali siano gli esami atti a fornire una diagnosi esatta. Consultate il vostro medico se si verifica una o più di queste condizioni.

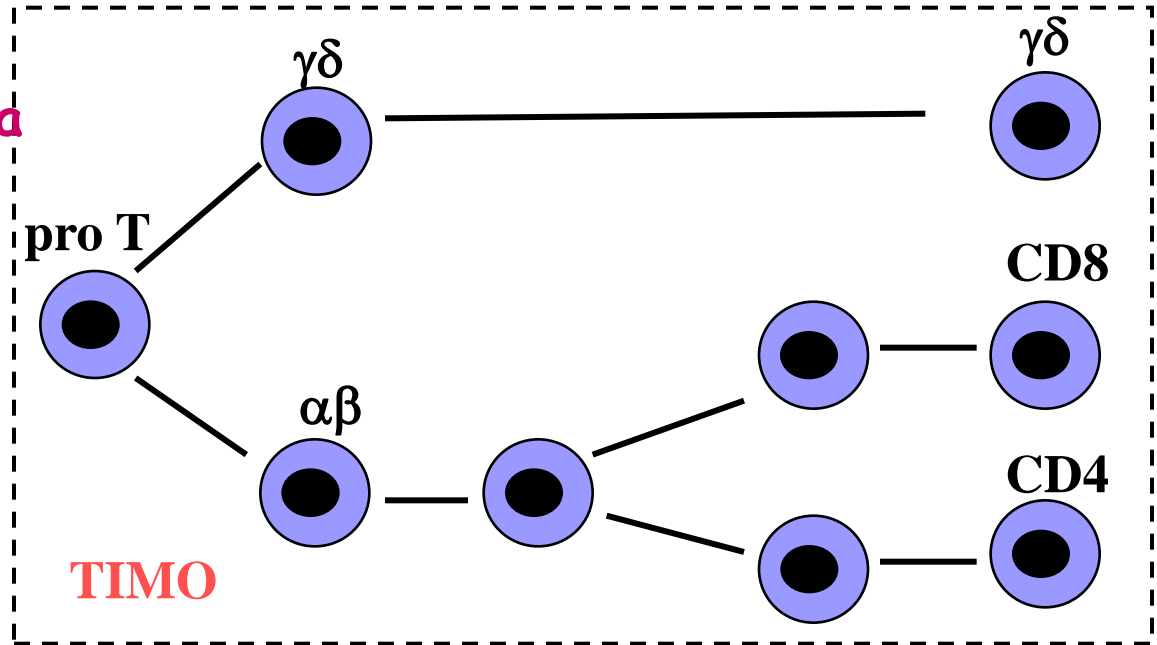
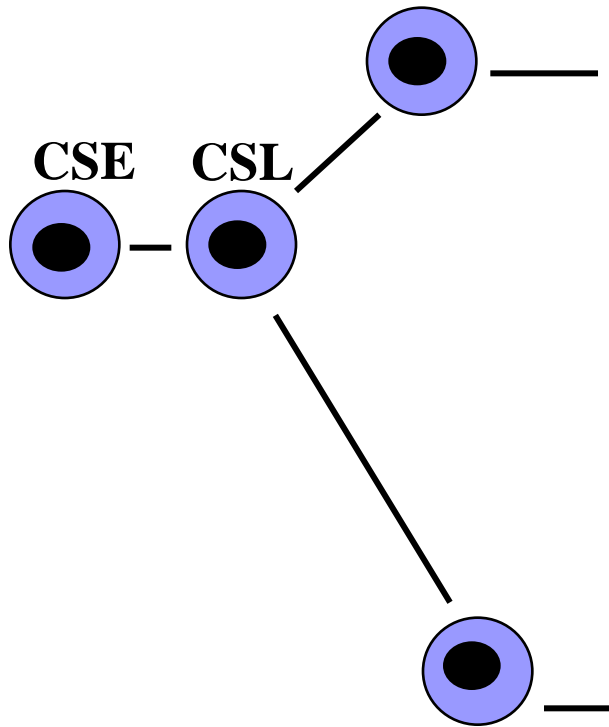
1	Otto o più infezioni nel corso di un anno.	6	Ascessi ricorrenti e profondi alla cute o agli organi.
2	Due o più gravi infezioni ai seni nasali in un anno.	7	Afte persistenti nella bocca o in altre parti del corpo dopo il primo anno di età.
3	Due o più mesi di trattamento antibiotico con scarsi risultati.	8	Necessità di ricorrere agli antibiotici per via endovenosa per combattere le infezioni.
4	Due o più polmoniti in un anno.	9	Due o più infezioni profonde come: meningite, ostiomielite, sepsi.
5	Il bambino non riesce ad aumentare di peso o a crescere normalmente.	10	Presenza nella stessa famiglia di casi di immunodeficienza primitiva.



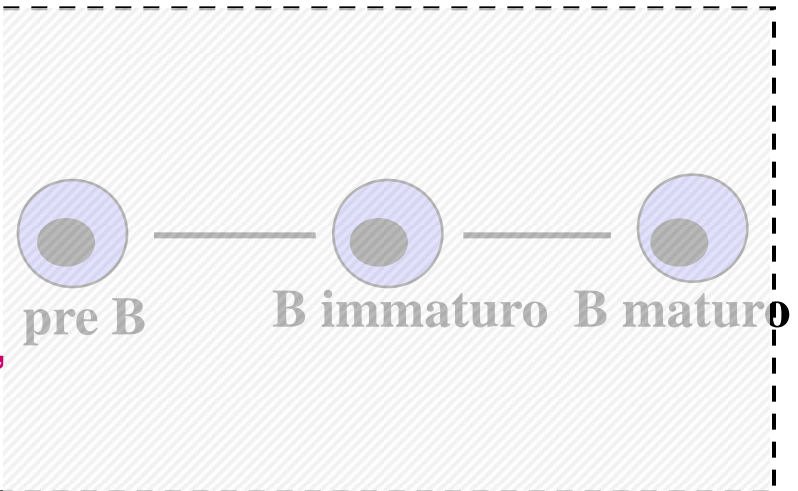
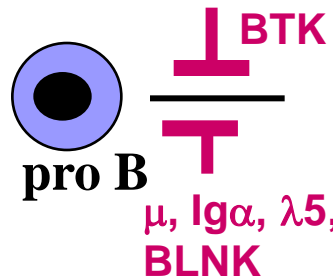
Agammaglobulinemia

PERIFERIA

- Agammagl. X-recessiva
- Agammagl. aut. recessiva



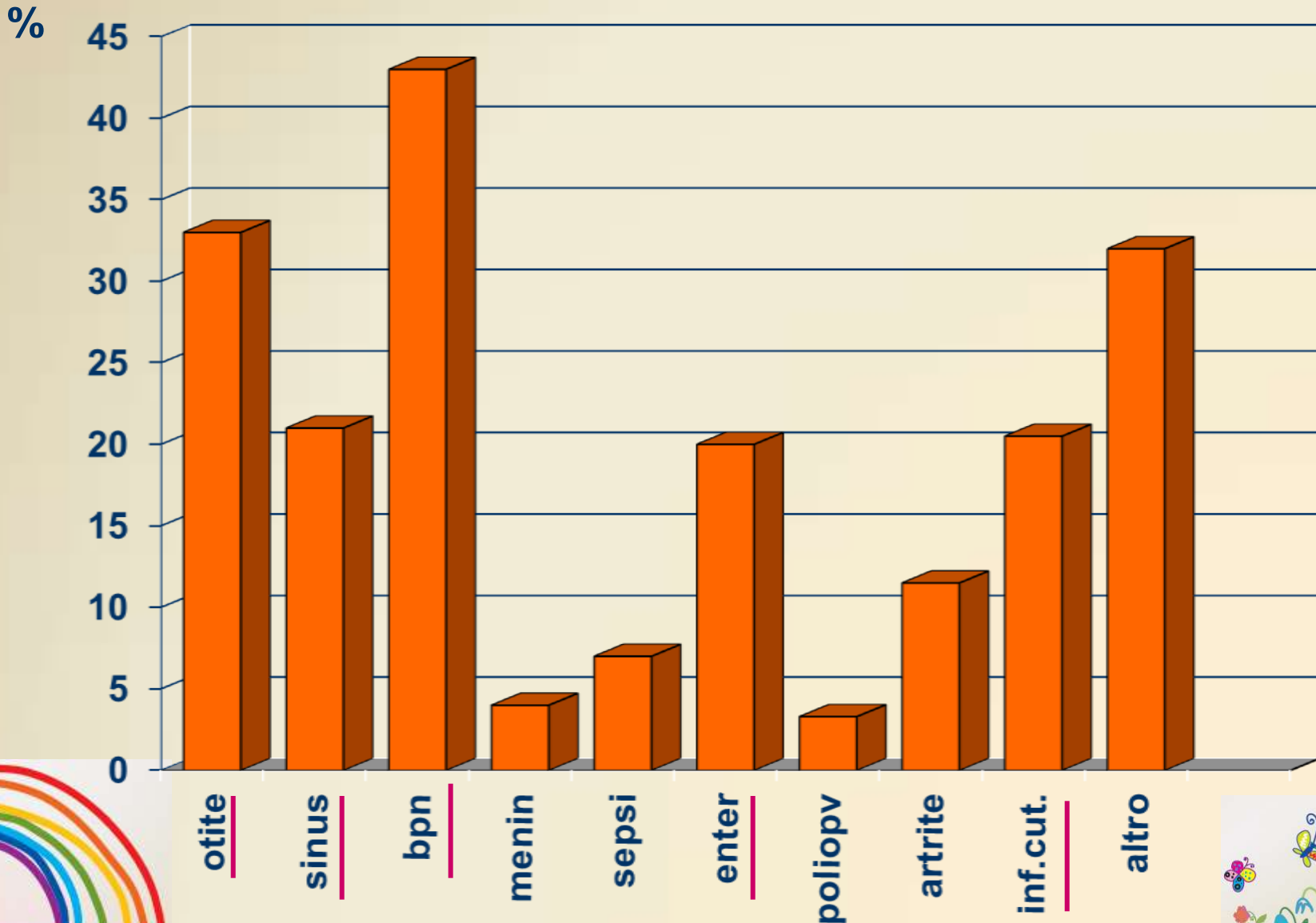
MIDOLLO



% linfociti B \leq 2%
Ipo / agammaglob.

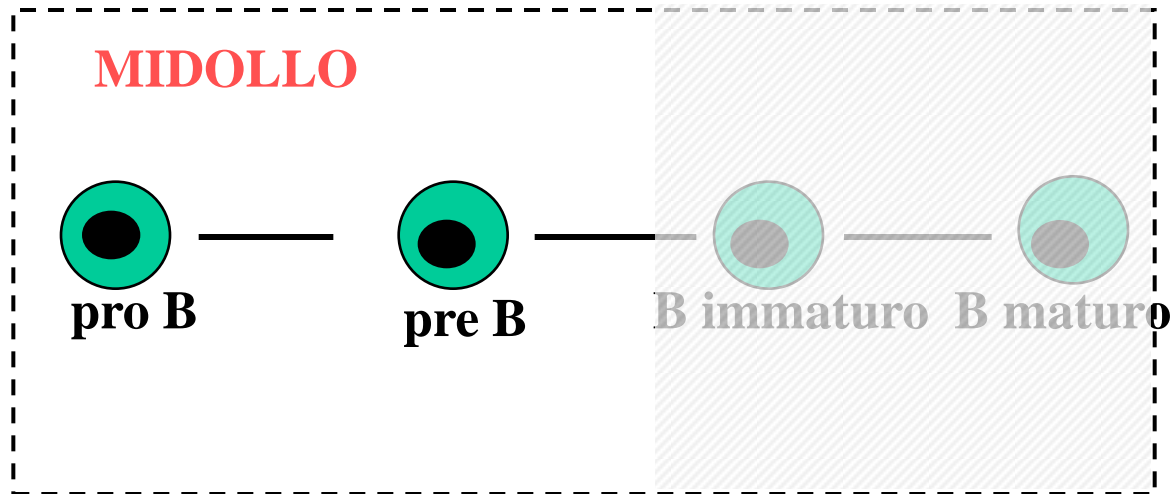
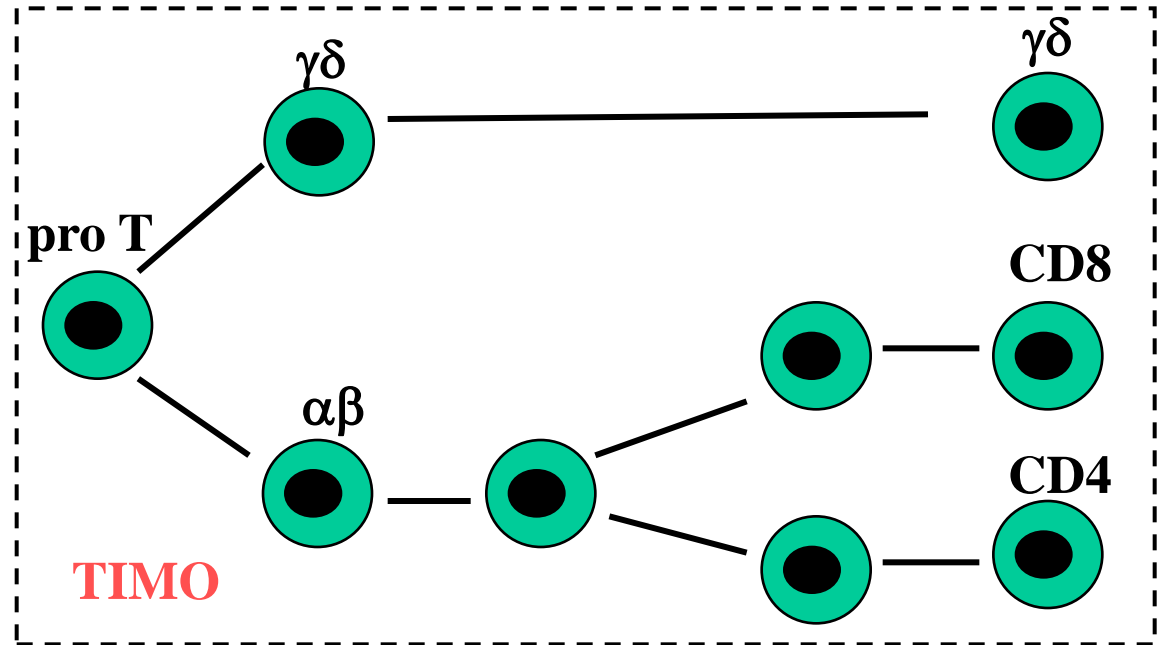
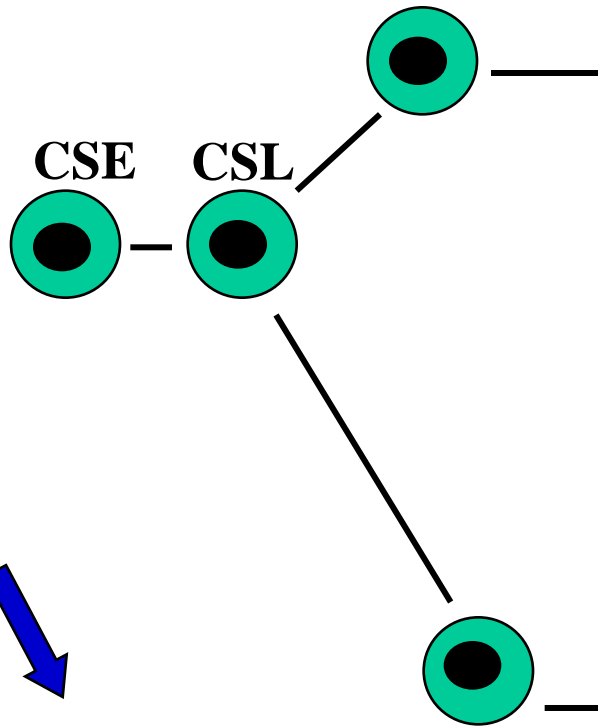
Protocollo AIEOP XLA

Patologie principali alla diagnosi



Immunodeficienza Comune Variabile

PERIFERIA



% linfociti B: normale

Ipogammaglobulinemia

Difettiva risposta anticorpale

IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE (CVID)

Esordio precoce o tardivo e quadro clinico caratterizzato da:

- infezioni ricorrenti
- malattie autoimmuni
- aumentata incidenza di neoplasie

Complicanze a lungo termine:
broncopneumopatia cronica
sinusite cronica

Table I. Prevalence of Infections at Diagnosis and During Follow-Up in 224 CVID Patients

Infection	Prevalence at diagnosis	Prevalence at follow-up
Acute bronchitis	62.9	56.6
Pneumonia	49	20.5
Acute otitis	38.4	25.8
Chronic bronchitis	33.9	46.4
Chronic sinusitis	36.6	54
Chronic diarrhoea	23.2	41.1
Urinary infections	7.1	13.3
Cutaneous abscesses	2.2	3.1
Septic arthritis	2.3	1
Candidiasis	2.3	9.2
Sepsis	0.9	2.5
Bacterial meningitis	1.3	0.4

Journal of Clinical Immunology (© 2007)



IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE (CVID)

Esordio precoce o tardivo e quadro clinico caratterizzato da:

- infezioni ricorrenti
- malattie autoimmuni
- aumentata incidenza di neoplasie

Complicanze a lungo termine:
broncopneumopatia cronica
sinusite cronica

Manifestazioni autoimmuni	Frequenza (%)
Citopenia autoimmune, PTI, AEA	20-30%
Artrite idiopatica giovanile	1-10%
LES	1%
Altro	< 1%



Immunodeficienze primitive a prevalente difetto anticorpale (Agamma; CVID) Terapia

- Immunoglobuline umane:

IVIG: 400 mg/kg /21-28 giorni (livelli sierici di IgG pre-infusione >500 mg/dl)

IGSC: 100 mg/kg/settimana;

- antibiotico-profilassi / terapia
- fisiokinesiterapia respiratoria



Bassi livelli di Ig sieriche

Agamma/ipogamma
con T+ e B- (<2%)



Agamma X-recessiva
Agamma Autos. recessiva

Agamma/ipogamma
con T+ e B+



Ipogammaglobulinemia



Risposta agli stimoli antigenici



Defettiva



Immunodeficienza
Comune Variabile
Immunodefic. con Iper IgM



Normale



Ipogammaglobulinemia
transitoria dell'infanzia
Deficit di IgA

Accertamenti immunologici:

- Emocromo
- Immunoglobuline sieriche
- Sottopopol. linfocitarie
- Risposta anticorpale specifica



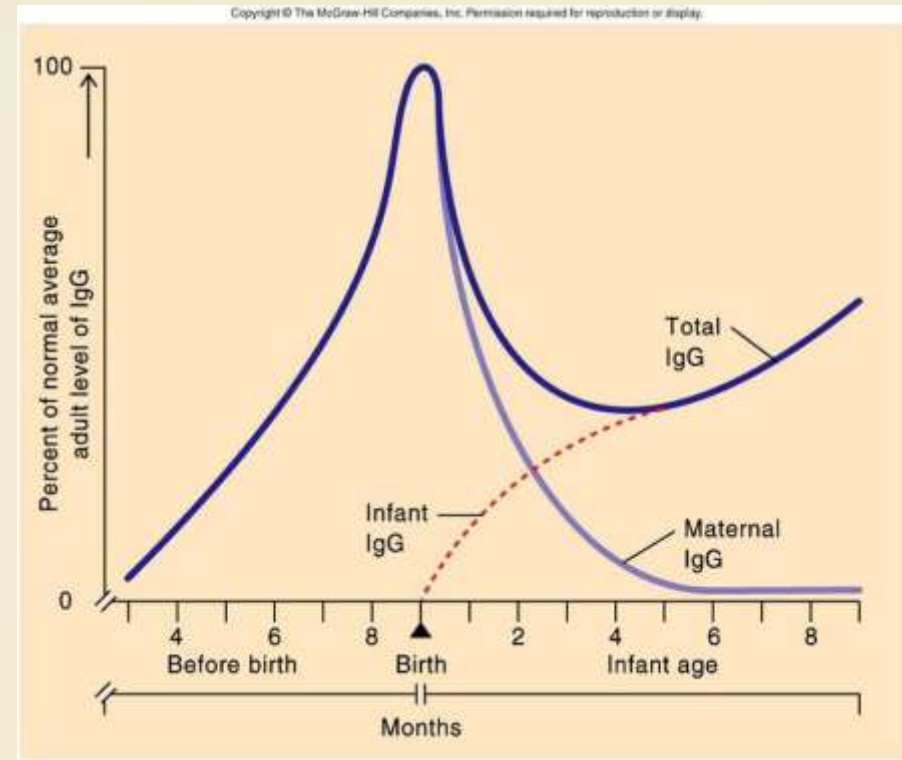
Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'infanzia (THI)

Condizione caratterizzata da un ritardo del normale processo di maturazione dell'anticorpopoiesi che esordisce nel corso del primo anno di vita e che regredisce spontaneamente entro il terzo anno di vita

Diagnosi

Maschi e femmine, nei primi 3 anni di vita, con:

- Marcata riduzione (< 2 SD dei valori normali per l'età) delle IgG associato a livelli di IgA e/o IgM ai limiti inferiori o normali
- Normali valori di linfociti T e B
- Normale risposta anticorpale agli stimoli antigenici



Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'infanzia (THI)

Quadro clinico:

Variabile. Molti lattanti sono asintomatici, altri presentano infezioni ricorrenti, soprattutto a carico dell'apparato respiratorio.

Follow-up:

- Monitoraggio attento fino a risoluzione della condizione di ipogammaglobulinemia
- Tempestivo inizio della terapia antibiotica in occasione di infezione acuta
- Esecuzione di tutte le vaccinazioni obbligatorie, vaccinaz. anti-Haemophilus e anti-pneumococcica

Terapia:

Nessuna per i bambini asintomatici

Terapia / Profilassi antibiotica per i bambini sintomatici



Difetto selettivo di IgA: definizione

❏ Condizione che colpisce soggetti di sesso maschile e femminile, caratterizzata da bassi livelli sierici di IgA:

- età > 4 anni,
- con livelli sierici di IgG e IgM normali e
- senza alterazioni dell'immunità cellulo-mediata

Deficit assoluto: IgA < 7 mg/dl

Deficit parziale: IgA < 2DS x età e > 7 mg/dl

❏ Frequenza: 1/300 - 1/700



Clinica del IgAD

Circa la metà degli individui con deficit selettivo di IgA sono sintomatici

Associazioni cliniche: Infezioni
Allergopatie
Enteropatie
Malattie autoimmuni



Tabella 3. Numero e percentuale di pazienti con patologie associate nel DIgA. (da "Difetto selettivo di IgA", Commissione di Immunologia SIAIP, RIAP 2007^[30])

Patologia	Consensus Conference Gruppo Immunologia e Allergologia Pediatrica (modificata) 1990	Cunningham-Rundles (modificata) 2004
Numero Tot di pazienti	258	127
Infezioni ricorrenti	123 (48%)	63 (50%)
Patologie allergiche	39 (15%)	16 (13%)
Patologie autoimmuni	32 (12%)	34 (28%)
LES	2	3
Diabete	13	2
Vitiligo	4	
Artrite reumatoide giovanile	5	4
Tiroidite	2	3
Celiachia	8	
Porpora trombocit. Idiopatica	4	7
Anemia emolitica	3	5
Kawasaky	1	
Patologie gastrointestinali		4 (3%)
Patologie tumorali	3 (1%)	9 (7%)



Prognosi del IgAD

La prognosi è nel complesso molto **buona**

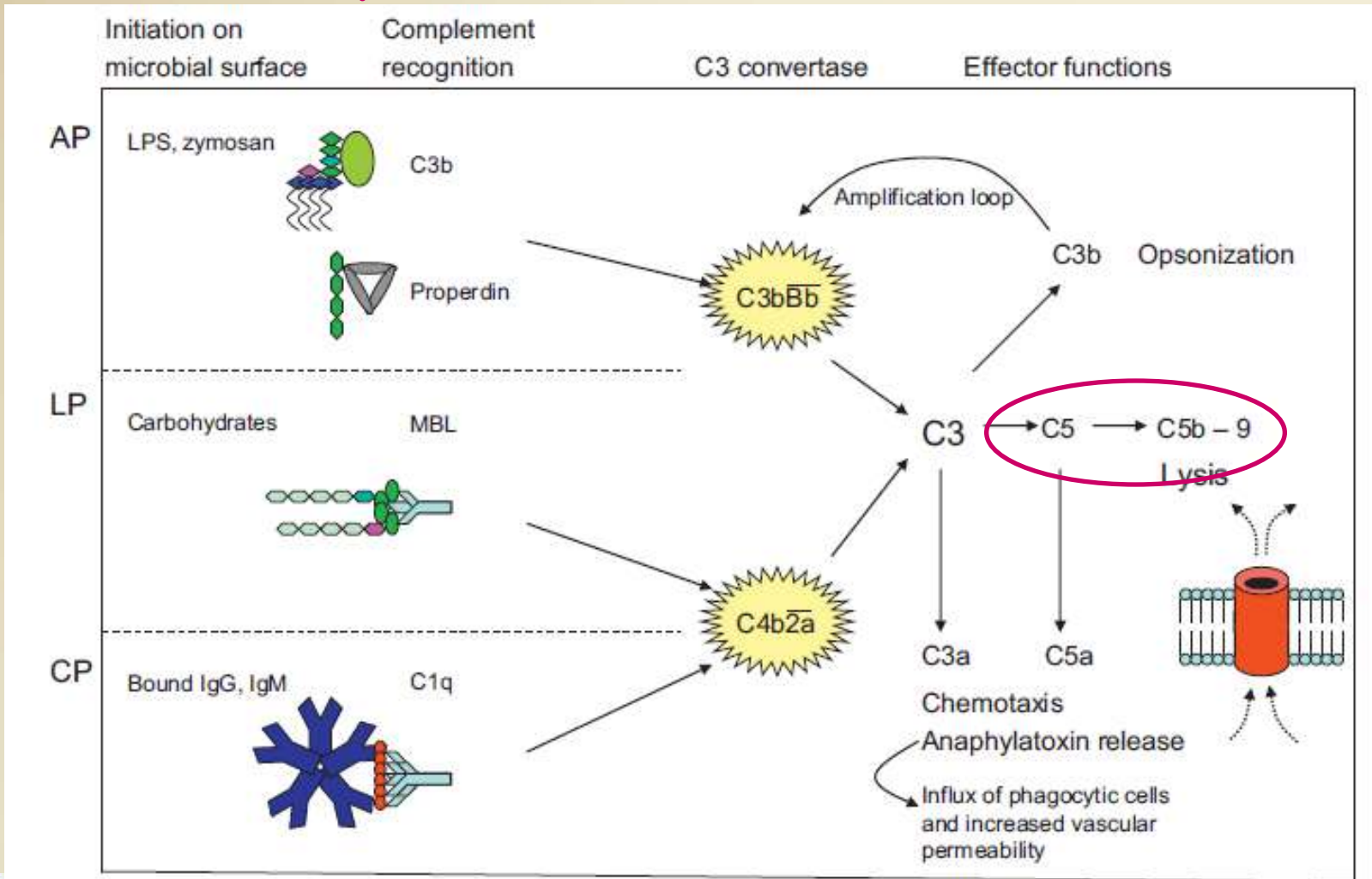
Dipende da:

- prevenzione delle infezioni polmonari ricorrenti
- patologia associata
- ...

Predisposizione (5%) a sviluppare CVID



Meningiti, sepsi da *Neisseria m.*, infezioni ricorrenti da *H. influenzae*, *S. pneumoniae*



Molecular Immunology 48 (2011) 1643-1655

➔ *Dosaggio di CH50*



Complement deficiencies

In complement deficiencies, encapsulated pyogenic bacteria are the most frequent causes of infections. Meningococcal infections are the most common in this group of patients and are frequently caused by unusual serogroup organisms, including Y and W135. All immunisations, including those with live organisms, are used. Conjugated Pneumococcal, Haemophilus Influenzae and Meningococcal vaccines are particularly recommended. MeningoC conjugated vaccine, which protects against infection by serogroup C, is indicated and the quadrivalent vaccine A, C, Y, W135, ideally the new conjugate quadrivalent vaccine. If this is not available, then the polysaccharide version of the vaccine can be used.⁴⁷



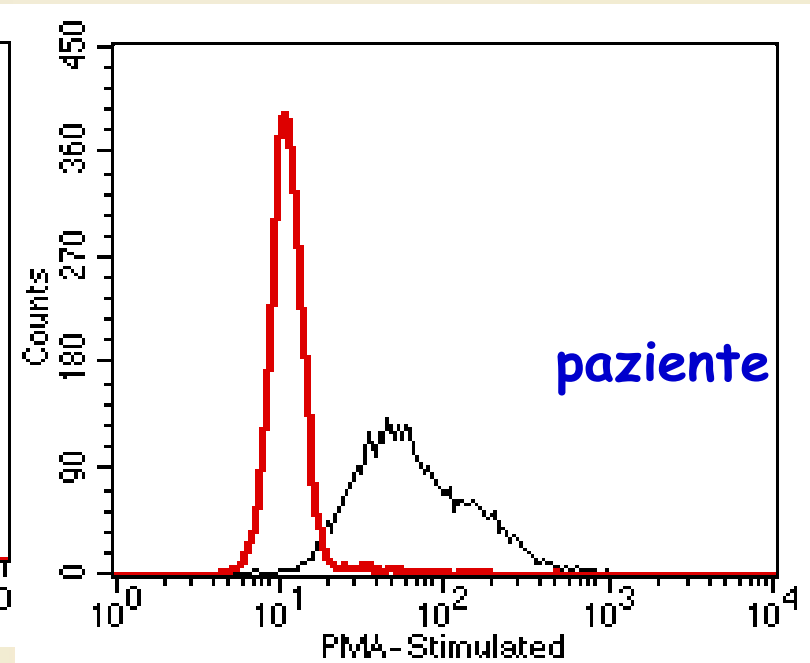
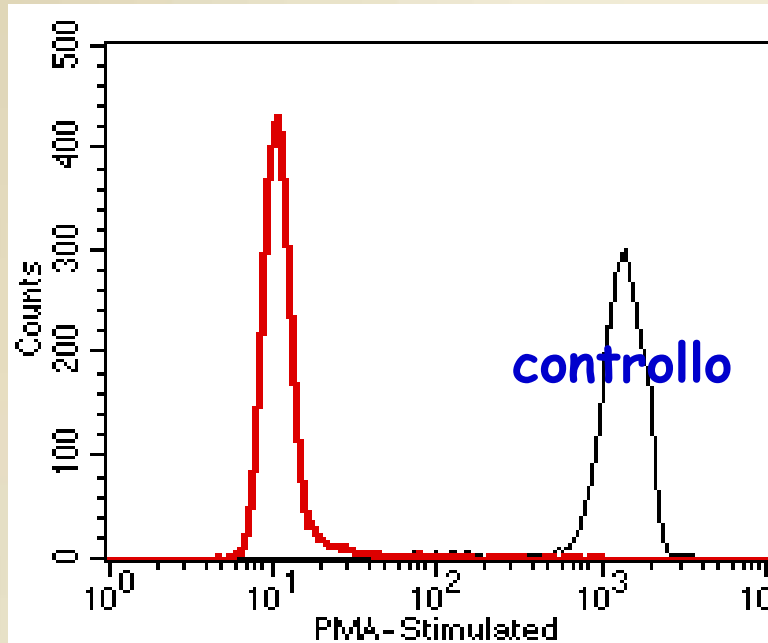
Malattia Granulomatosa Cronica

- frequenza: circa 1/200.000 nati vivi
- genetica: - X-recessiva (60-70% dei casi)
- autosomica recessiva
- difetto genetico del complesso NADPH ossidasi con conseguente alterato funzionamento del "burst respiratorio" dei fagociti
- esordio nei primi mesi di vita
- infezioni fungine e batteriche con evoluzione granulomatosa delle lesioni: polmonite, linfadenite, osteomielite, ascesso epatico, infezioni SNC



Malattia granulomatosa cronica (CGD)

- test di ossidazione della DHR 123





COMITATO STRATEGICO E DI STUDIO IMMUNODEFICIENZE
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA ED ONCOLOGIA PEDIATRICA

MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA

Versione definitiva: Dicembre 2000

Versione aggiornata: Dicembre 2007

3. RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE

Una volta posta la diagnosi di CGD il primo provvedimento terapeutico da attuare consiste nel prevenire le infezioni. La prevenzione si attua attraverso le seguenti misure:

- 1) Profilassi farmacologica (Cotrimossazolo e Itraconazolo)
- 2) Vaccinazioni
- 3) Norme comportamentali

3.1 La profilassi farmacologica va eseguita con:

Cotrimossazolo: 6-8 mg/Kg/die di trimetoprim per os in due somministrazioni fino ad un massimo di 160 mg di trimetoprim al giorno. Nel caso di allergia ai sulfamidici si può utilizzare la dicloxacillina alla dose di 25-50 mg/Kg/die per os, in 4 somministrazioni. Il cotrimossazolo è controindicato nei soggetti con deficit di G6PD.

Itraconazolo:

nel bambino: 10 mg/Kg die per os in due somministrazioni (ogni 12 ore), fino ad una dose massima di 200 mg/die

nell'adulto: 10 mg/Kg die per os in due somministrazione fino ad una dose massima di 400 mg/die

E' consigliabile la somministrazione dello sciroppo a stomaco vuoto e delle capsule a stomaco pieno. Preferire l' utilizzo dello sciroppo per una migliore biodisponibilità. Attenzione alle interazioni con altri farmaci.



COMITATO STRATEGICO E DI STUDIO IMMUNODEFICIENZE
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA ED ONCOLOGIA PEDIATRICA

MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA
RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA

Versione definitiva: Dicembre 2000

Versione aggiornata: Dicembre 2007

3.5. Trapianto di Midollo Osseo

Malgrado i progressi realizzati negli ultimi anni nella profilassi e nella terapia delle infezioni, questa malattia resta caratterizzata da una bassa qualità di vita e da una elevata prevalenza di mortalità. Le cause possono essere ascritte a

- ridotta compliance alla profilassi farmacologica per tutta la vita;
- difficoltà a prevenire le sequele infiammatorie croniche e danni d'organo permanenti;
- lunghe e frequenti ospedalizzazioni.

Studi internazionali multicentrici dimostrano che il rate di sopravvivenza in terza decade si attesta intorno al 50% e non è variato in maniera significativa nel corso dell'ultima decade.

Il Registro Americano stima una mortalità annua per malattia tra il 2% per le forme AR e il 5% per le forme X recessive.

Allo stato attuale l'unica possibilità di guarigione definitiva è offerta dal Trapianto di Midollo Osseo. La recente esperienza internazionale del TMO da donatore HLA identico nella CGD dimostra che le percentuali di successo sono sovrapponibili a quelle di altre malattie ematologiche (es. talassemia) sottoposte a trapianto, e aumentano se questo viene eseguito prima della adolescenza e, comunque, prima dell'instaurarsi di complicanze infiammatorie croniche e/o danni d'organo permanenti. Sulla base di queste osservazioni, il CSS AIEOP delle ID riunitosi a Firenze il 10 e 11 Dicembre 2004 ha deciso di modificare le precedenti indicazioni relative al trapianto di Midollo osseo nella CGD.

Si raccomanda pertanto di :

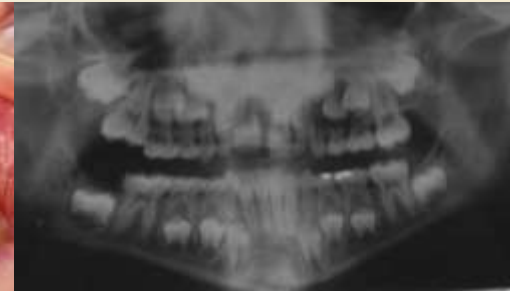
- informare e discutere con la famiglia della possibilità di cura di questa malattia tramite trapianto di midollo osseo, già al momento della diagnosi.
- avviare la ricerca di un donatore HLA identico familiare o non consanguineo

Facies tipica:

- tratti facciali grossolani,



- difetti di caduta dei denti decidui,

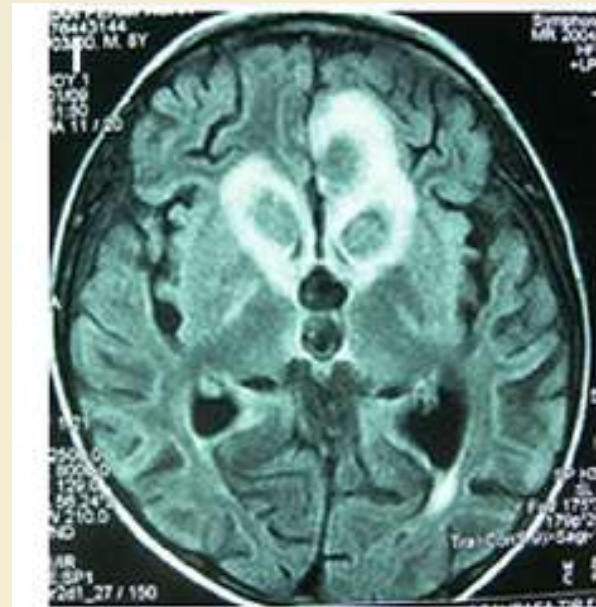


- alterazioni ossee,



Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, NEJM 1999.





Sindrome da Iper IgE

Table 1

A classification of HIES

HIES type	Inheritance	Discriminant clinical findings
Type 1	Sporadic (more than 90% of cases) Familial with autosomal dominant inheritance	
Type 2	Familial with autosomal recessive inheritance	

Table 3. Relative Frequency of Features of *DOCK8* Deficiency vs Job's Syndrome

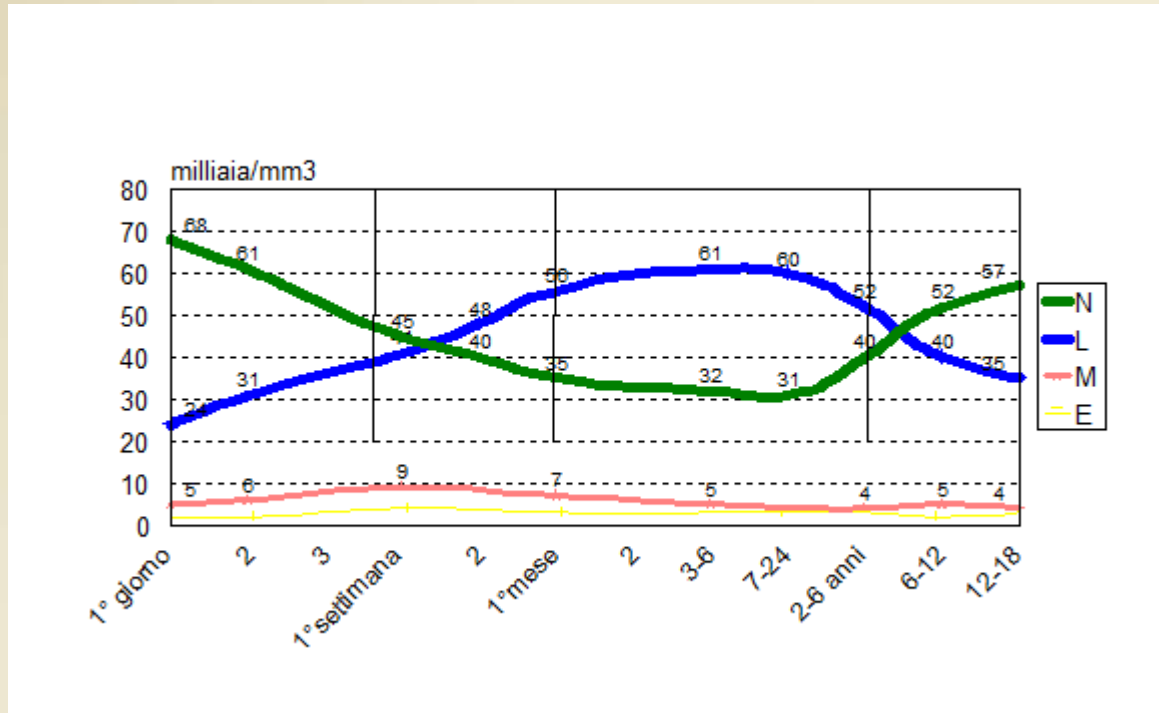
Feature	<i>DOCK8</i> Deficiency	Job's Syndrome
Eczematous dermatitis	++++	++++
Newborn rash	+	+++
Coarse facies	-	+++
Retention of primary teeth	+	++++
Joint hyperextensibility	+	+++
Minimal trauma fractures	+	+++
Elevated serum IgE levels	++++	++++
Eosinophilia	++++	++++
Asthma	+++	+
Allergies	+++	++
Skin abscesses	++	+++
Mucocutaneous viral infections	++++	+
Mucocutaneous candidiasis	++	+++
Sinopulmonary infections	++++	++++
Squamous cell carcinoma	++	-
Lymphoma	+	+

Current Opinion in Immunology 2009, 21:487-492



Esame emocromocitometrico con Formula:

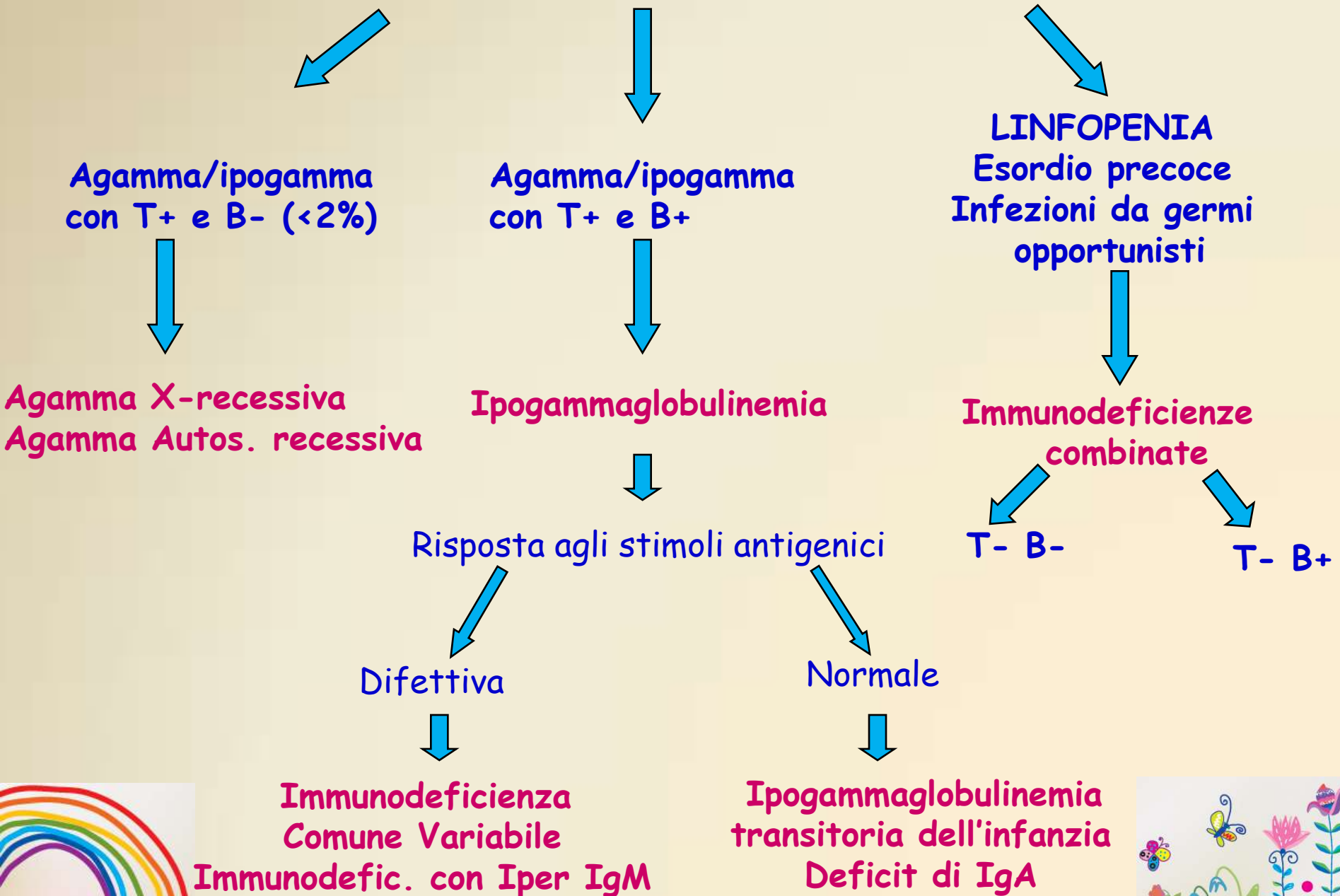
L'attenta lettura permette di evidenziare una condizione di **linfopenia**.



Linfocitopenia: < 1500/mm³



Assenti / bassi livelli di Ig sieriche



Infezioni ricorrenti e politopiche: approfondimento diagnostico

● Accertamenti immunologici:

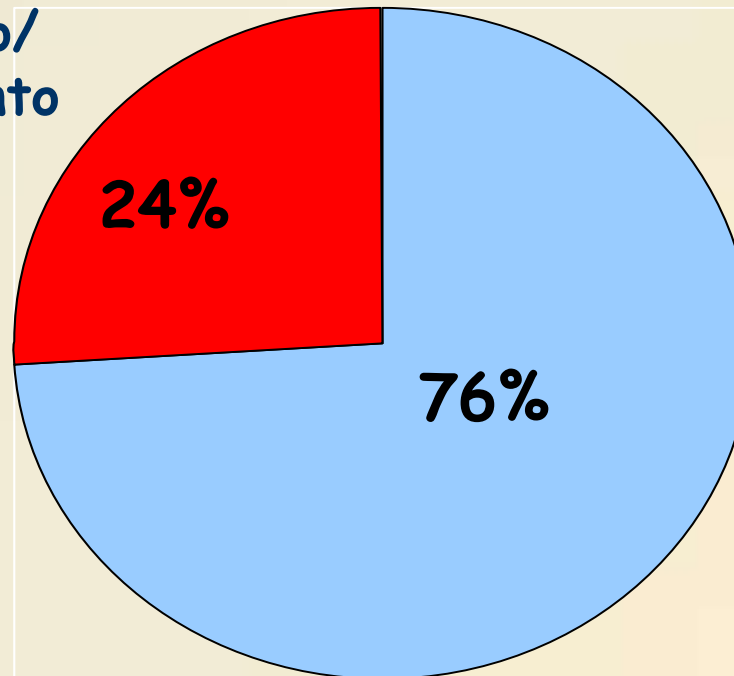
- Esame emocromocitometrico
- Immunoglobuline sieriche
- Sottopopolazioni linfocitarie
(CD3, CD4, CD8, CD19, DR, CD16)
- Ab anti-Tetano, Ab anti-epatite
- CH50
- DHR 123
- Ig E totali





Sindrome da Delezione 22: Diagnosi

- Alterazioni Linguaggio
 - Ritardo Psicomotorio/
difficoltà apprendimento
 - Infezioni ricorrenti
- Età > 2 anni



- Difetti Cardiaci
 - Ipocalcemia
- Età: <2 anni

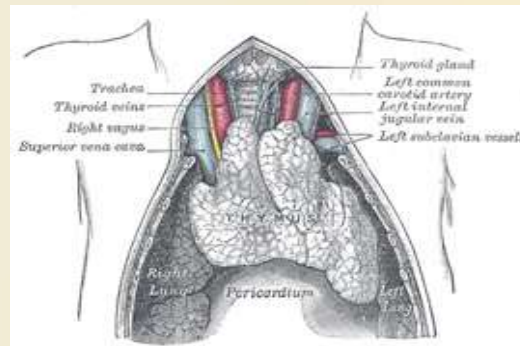


Sindrome da Delezione 22q11.2

Sindrome causata da un disturbo embriogenetico a carico delle tasche branchiali, soprattutto la terza e la quarta, con conseguente alterazione dello sviluppo embrionale delle paratiroidi, dell'arco aortico, del timo e del volto. Oltre l'85% dei pazienti presenta aneusomia segmentale della regione 22q11.

Tetania ipocalcémica: mancata formazione delle ghiandole paratiroidi

Ipoplasia timica

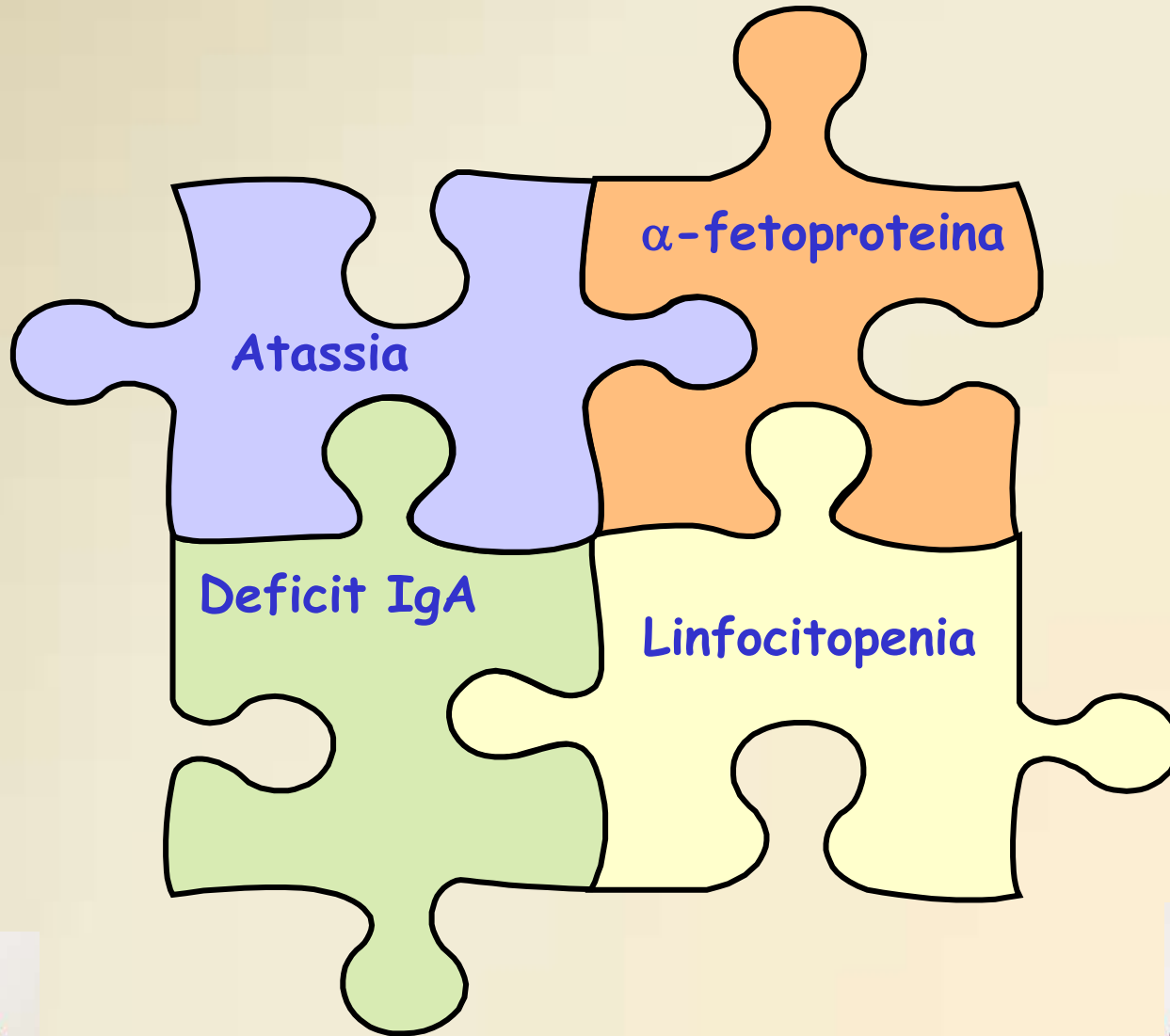


Malformazioni cardiache / Dismorfie facciali

Test diagnostico: FISH per DEL22



ATASSIA TELEANGECTASIA



ATASSIA TELEANGECTASIA

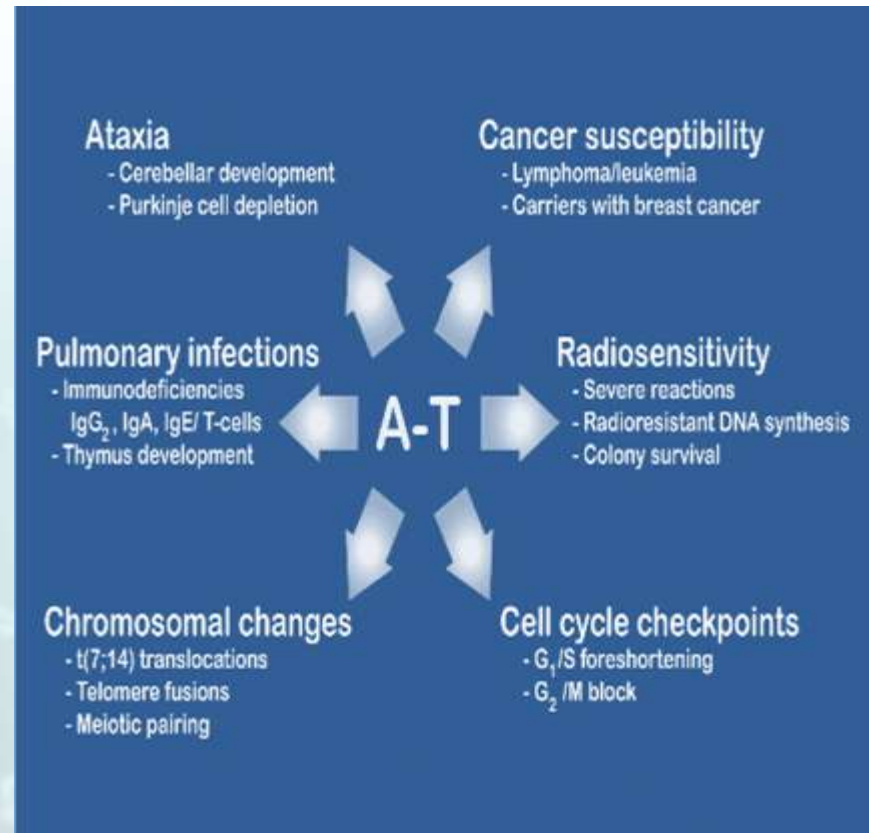
Definizione: Rara sindrome multisistemica, autosomica Recessiva

Incidenza: 1: 300.000 – 1: 40.000 nati vivi

Eziopatogenesi: mutazione di un singolo gene sul cromosoma 11q22-23 il cui prodotto genico è una proteina appartenente alla famiglia delle DNA-PK; comporta difetto enzimi riparo DNA e alterazione meccanismi controllo ciclo cellulare

Clinica:

- Neurodegenerazione cerebellare progressiva:**
 - atassia, disturbi neuromotori
 - normali capacità intellettive
- Teleangectasie oculo-cutanee**
- Immunodeficit e abnorme suscettibilità alle infezioni**
- Predisposizione allo sviluppo di tumori e aumentata radiosensibilità**





Pediatric Dermatology Vol. 28 No. 5 494-501, 2011



Loyola Presa JG, et al. Arch Dis Child 2013;98:304-307



Thrombocytopenic Syndromes Masquerading as Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura

Clinical Pediatrics
50(3) 225–230
© The Author(s) 2011
Reprints and permission: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>
DOI: 10.1177/0009922810385676
<http://clp.sagepub.com>

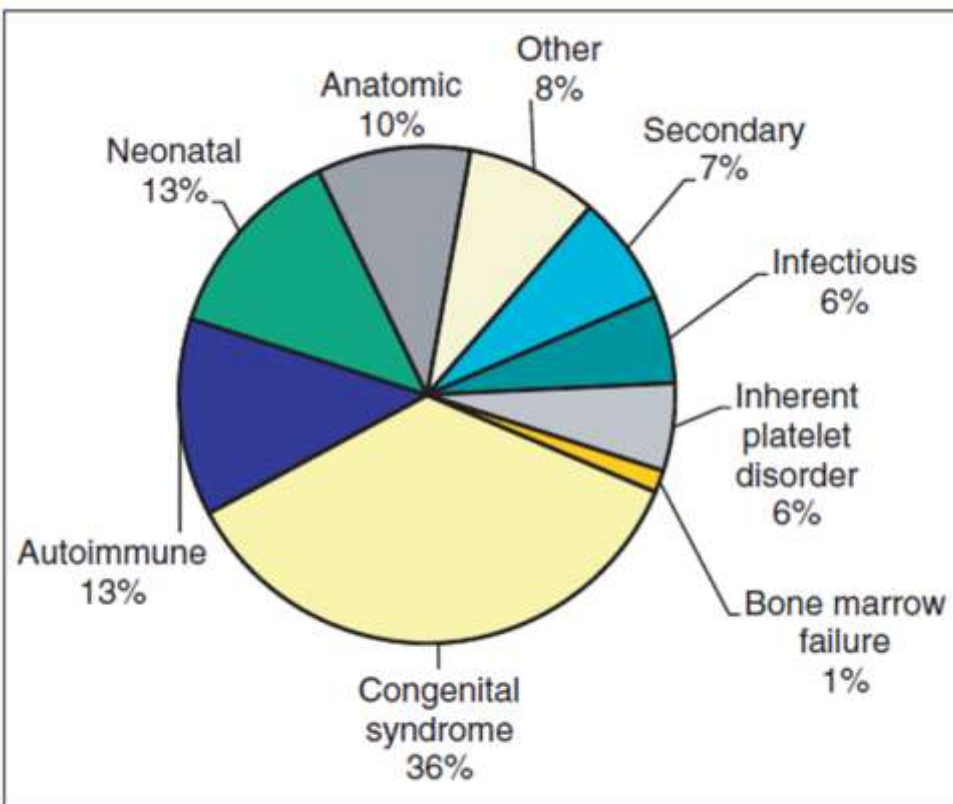


Figure 1. Categories of disorders masquerading as immune thrombocytopenia purpura

Table 1. Disorders Masquerading as Immune Thrombocytopenic Purpura^a

Congenital

- Familial thrombocytopenia (7)
- Wiskott–Aldrich syndrome (5)
- Thrombocytopenia with absent radii (4)
- Hermansky–Pudlak syndrome (2)
- Fanconi's anemia (2)
- Klippel–Trenaunay–Weber syndrome
- DiGeorge syndrome
- Amegakaryocytic thrombocytopenia
- Von Willebrand's—type II
- Osteopetrosis

Table 4. Laboratory Studies in Evaluation of Thrombocytopenia

CBC

Are other counts affected?

Review of smear

Size/number of platelets

Small → Wiskott–Aldrich

Large → giant platelet syndrome

Clumps → EDTA-dependent pseudo-thrombocytopenia

Neutrophil inclusions → May–Hegglin

Signs of hemolysis

TTP

Evans syndrome

Reticulocyte count

Elevated → hemolysis

Decreased → decreased red cell production

PT/PTT

Abnormal → Von Willebrand's, sepsis, and consumptive coagulopathy

Bone marrow aspirate

Amegakaryocytic thrombocytopenia

Aplastic anemia

Chemistries

Hypercalcemia → DiGeorge

Increase in BUN/creatinine → TTP

Liver function tests

Immunoglobulins

Wiskott–Aldrich with low IgM

Lymphocyte markers/functional testing

Wiskott–Aldrich

Rheumatologic markers

ANA, anti-dsDNA, RF

Genetic testing

Wiskott–Aldrich

Viral titers (CMV, HIV)


X-rays/scans/ultrasound

Increased bone density (osteopetrosis)

Hemangioma (Kassabach–Merritt)

Thrombocytopenic Syndromes Masquerading as Childhood Immune Thrombocytopenic Purpura

Clinical Pediatrics
50(3) 225–230
© The Author(s) 2011
Reprints and permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>
DOI: 10.1177/0009922810385676
<http://clp.sagepub.com>

 SAGE

Nichole Bryant, MD¹ and Raymond Watts, MD²

Sindrome di Wiskott-Aldrich

- sesso maschile
- piastrinopenia con microtrombociti
 - *emorragie cutaneo-mucose*
 - *diarrea ematica*
 - *emorragie endocraniche*
- eczema
- immunodeficienza
- difetto del gene *WASP*, localizzato sul cromosoma X



1:250.000 maschi nati vivi



Negli ultimi 50 anni notevoli sono stati i progressi nella identificazione e comprensione dei difetti congeniti dell'immunità.

Gran parte delle acquisizioni hanno riguardato l'immunità adattativa, cioè i linfociti T e B.

Solo negli ultimi anni stiamo cominciando a conoscere il ruolo fondamentale dell'immunità innata, identificando le principali molecole coinvolte.

Clinic Rev Allergy Immunol
DOI 10.1007/s12016-009-8135-0



TAB. IV.

Caratteristiche cliniche ed eziopatogenesi dell'encefalite devastante da Herpes.

Campanelli di allarme	Geni coinvolti	Meccanismi patogenetici
Presenza di più casi familiari con quadri di encefalite virale	IKBKG/NEMO IKBA UNC93B1 TLR3	Ridotta produzione di IFN $\alpha/\beta/\gamma$
Particolare gravità del quadro encefalitico	STAT-1	Ridotta risposta ad IFN $\alpha/\beta/\gamma$
	TYK-2	Ridotta risposta ad IFN $\alpha/\beta/\gamma$

TAB. V.

Esempi di malattia con selettiva suscettibilità alle infezioni.

Malattia	Agenti infettivi	Geni coinvolti
S. di Duncan	EBV	SAP
MSMD	Micobatteri Salmonella	IL12R- β 1 IL12 p40 IFN γ -R1 IFN γ -R2 IL-23p40
<i>Incontinentia Pigmenti</i>	Germi intracellulari	NEMO



TAB. VI.

Caratteristiche cliniche delle sindromi iperimmuni su base genetica.

ALPS	APECED	IPEX
<p>Manifestazioni autoimmuni linfoproliferative</p> <p>Linfoadenopatia Splenomegalia Epatomegalia Anemia emolitica Trombocitopenia Neutropenia Glomerulonefrite Orticaria S. di Guillain-Barré Linfoma</p> <p>Caratteristiche aggiuntive Infezioni Ritardo di crescita</p>	<p>Non endocrine</p> <p>Candidiasi mucocutanea Anemia perniziosa Epatite autoimmune Ipoplasia smalto dentario Distrofia ungueale Vitiligine Alopecia Distrofia ectodermica Anomalie follicoli piliferi Gastrite atrofica Enteropatia cronica Cheratocongiuntivite Sindrome di Sjögren</p> <p>Endocrine Ipoparatiroidismo IDDM Ipotiroidismo Ipogonadismo Insufficienza surrenalica</p>	<p>Manifestazioni autoimmuni linfoproliferative</p> <p>Ipotiroidismo IDDM Anemia emolitica Trombocitopenia Neutropenia Enteropatia Glomerulonefrite Linfoadenopatia</p> <p>Caratteristiche meno frequenti Eczema Dermatite atopica Ritardo crescita Distrofia ungueale Crisi gravi d'asma Anomalie vascolari Sepsi Peritonite Artrite</p>



Conclusioni e riflessioni

It is hoped that greater awareness of immunodeficiencies and the clinical and laboratory findings associated with them will allow diagnosis at an earlier age, before significant infection has occurred.

J Pediatr 2002;
CONLEY

