

Cosa sappiamo adesso:

- La **genetica** occupa un ruolo di primo piano nel condizionare il **decorso** di molte malattie infettive e la **probabilità** stessa di **sviluppare la malattia**.
- Una qualunque patologia infettiva può manifestarsi con un ventaglio di quadri clinici, in rapporto alla capacità dell'ospite di provvedere ad un'efficace clearance dell'agente microbico.





Seps

i

Mortalità per infezione in bambini
adottati nati da **genitori deceduti**
per sepsi 6 volte > rispetto alla
popolazione generale e
sovrapponibile a quella dei genitori
naturali



Meningite Meningococci

Rischio di malattia invasiva da

meningococco 10 volte > per i fratelli di
bambini con meningite meningococcica
anche dopo mesi dal contatto con il caso
indice



Mortalità per infezione

Alta concordanza di mortalità per
malattie infettive tra **fratelli adottati**
vissuti in contesti ambientali differenti.



Malattia invasiva Pneumococcica

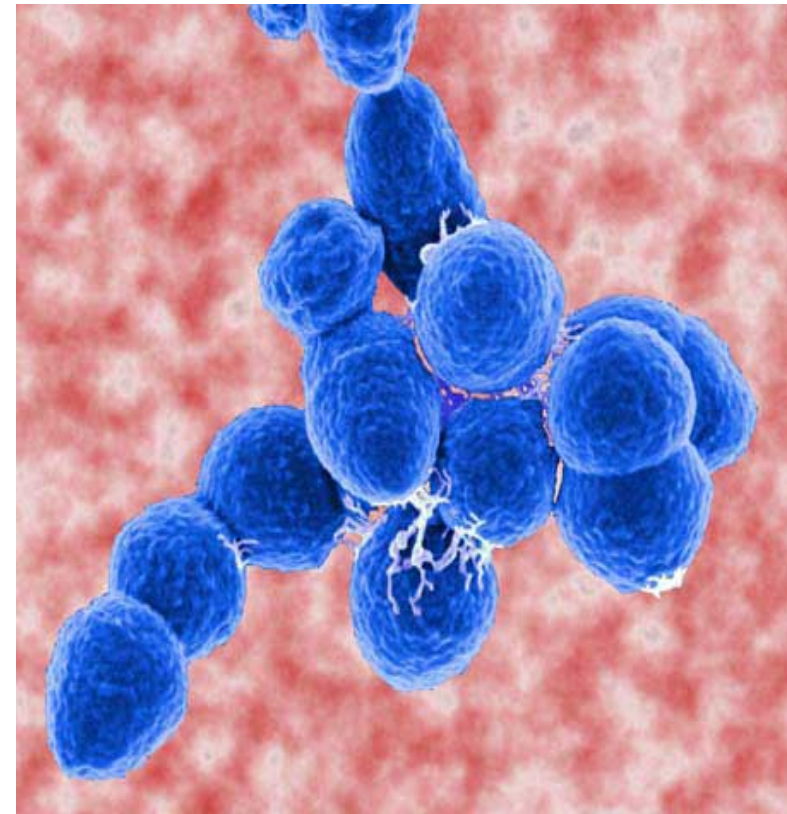
Rischio di **ricorrenza** significativamente
maggiore per **pazienti già ospedalizzati**
per malattia invasiva da pneumococco
(PID)

SUSCETTIBILITA' GENETICA ALLE INFEZIONI INVASIVE DA PNEUMOCOCCO (PID) :

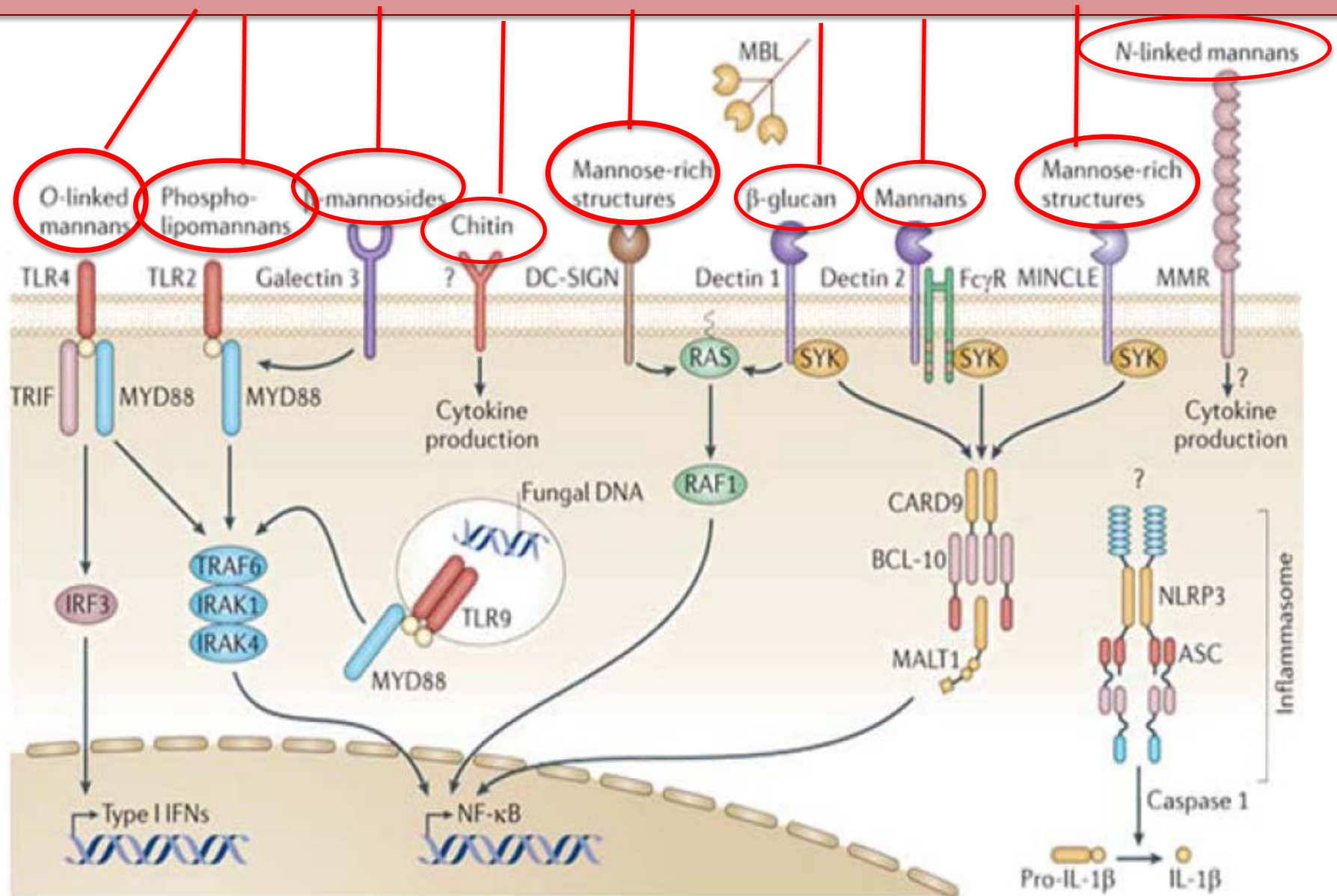
Il **fattore di rischio** principale per PID nei bambini, oltre all'età, è proprio una **precedente infezione da pneumococco**.

Circa il 20-50% dei bambini sani ospita almeno 1 sierotipo di pneumococco nel rinofaringe

La rarità delle forme invasive nonostante l'alto tasso di carriage suggerisce che fattori genetici **difetti dell'immunità innata geneticamente** entrino in gioco nella



PAMP – Pathogen associated molecular patterns

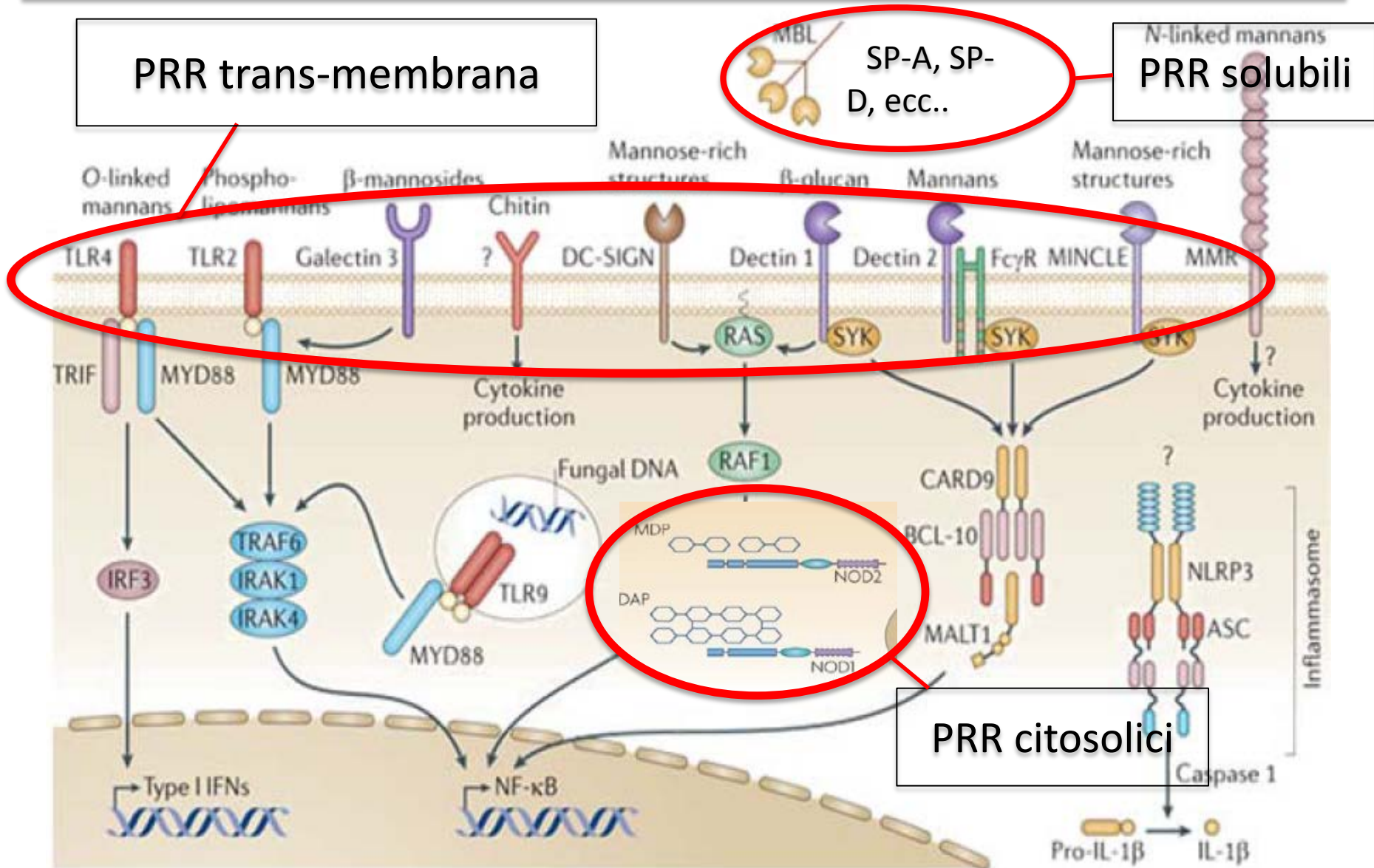


PRR – Pathogen recognition receptors

PRR trans-membrana

SP-A, SP-D, ecc..

N-linked mannans
PRR solubili



(virus funghi)

batteri



SUSCETTIBILITA' GENETICA ALLE INFEZIONI INVASIVE DA PNEUMOCOCCO (PID) :

Mutazioni dei geni IRAK4 e MYD88:

- Si associano ad **infezioni invasive da piogeni** ma non da altri agenti infettivi.
- **Trasmissione AR**
- **Esordio < 2 anni** (oltre il 90% dei casi)
- Analoghe manifestazioni cliniche (**meningite, sepsi, artrite, osteomielite, ascessi**) da *Streptococcus pneumoniae* , *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*
- Caratteristica **assenza di febbre** (incapacità di produrre citochine pro-infiammatorie)
- **Mortalità è elevata (38%)** entro i primi 8 anni di vita
- Progressiva riduzione degli episodi invasivi con l'aumentare dell'età (probabilmente per lo sviluppo di meccanismi compensatori dell'immunità adattiva)

Il caso di Ambra

4 mesi

Anamnesi fisiologica: nella norma.

Vaccinazioni eseguite secondo calendario.

21/10 febbre (~~39 °C~~) 

Augmentin

23/10 **convulsione** in corso di febbre a risoluzione spontanea

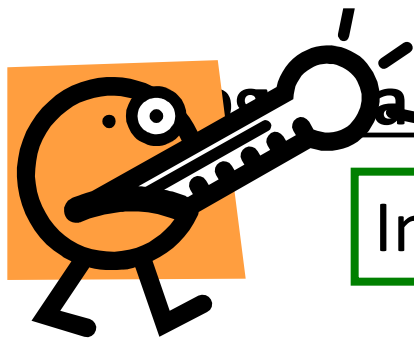
durante l'osservazione ^{Accesso al PS} **crisi subentranti lateralizzate a sinistra**

Ricovero presso il reparto di **neurologia**

EO all'ingresso: Vigile, reattiva e relazionale. Aggancia e segue con lo sguardo. Non apparenti deficit neurologici. Restante EO nella norma.

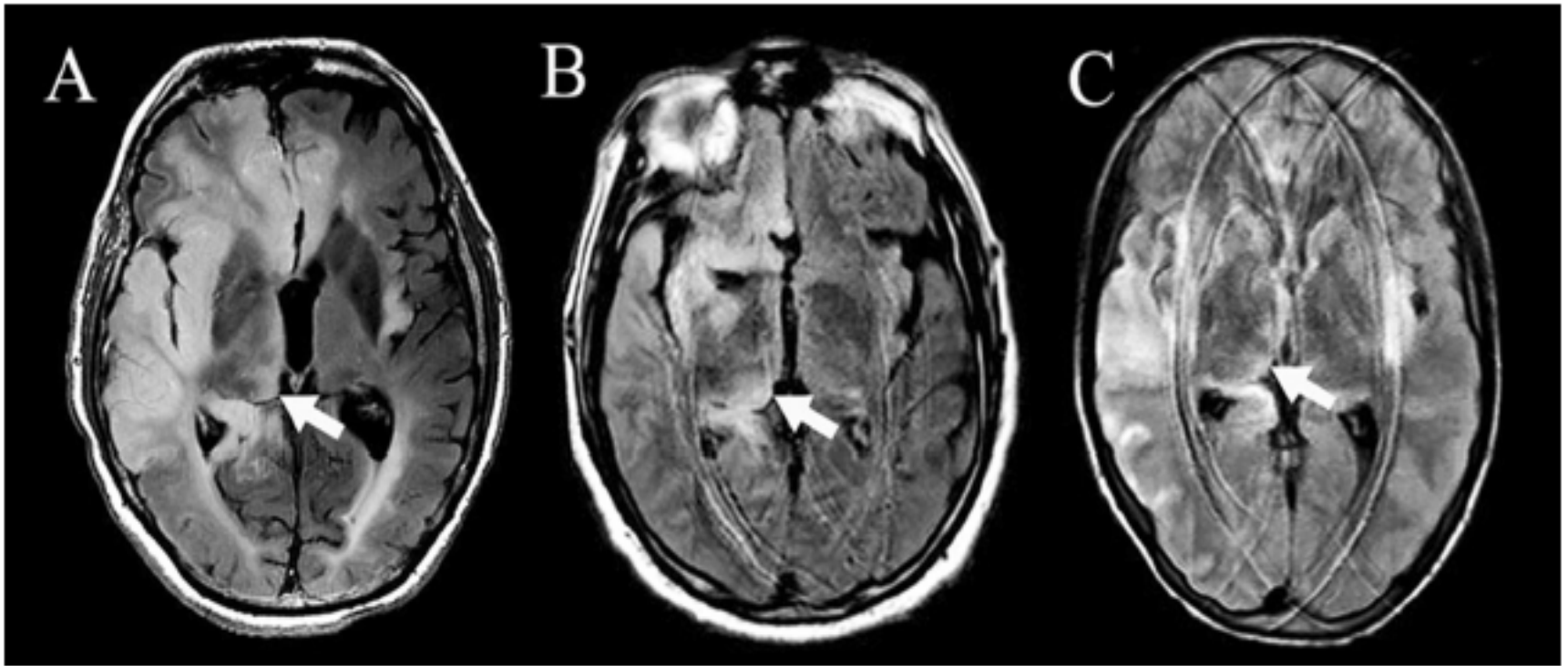
Esami ematici: nella norma, indici di flogosi negativi

EEG: crisi multifocali subcontinue e subcliniche in sonno, in fase intercritica tracciato monomorfo con anomalie lente bilaterali ed anomalie parossistiche periodiche prevalenti sulle regioni temporali.



EEG trans-fontanellare: nella norma

Intrapresa terapia con fenobarbital e fenitoina



25/10

RMN encefalo:

In sede cortico-sottocorticale bilateralmente estese molteplici aree di iperintensità in T2. Ulteriori aree dello stesso tipo nei talami. Discreta impregnazione leptomeningeale in corrispondenza delle aree cerebrali di alterato segnale. **Quadro compatibile con meningoencefalite.**

25/01 persistenza di febbre elevata e convulsioni

Esami ematici: indici di flogosi negativi.



EO: Fontanella pulsante. Non rash. Non segni di localizzazione infettiva.

Rachicentesi

Chimico fisico liquor: limpido, incolore, glicorrachia 58 mg/dl (v.n. 50-80); proteine 64 mg/dl (v.n. 20-50); WBC 52/ μ l (v.n. <10); mn 98%, pmn 2%.

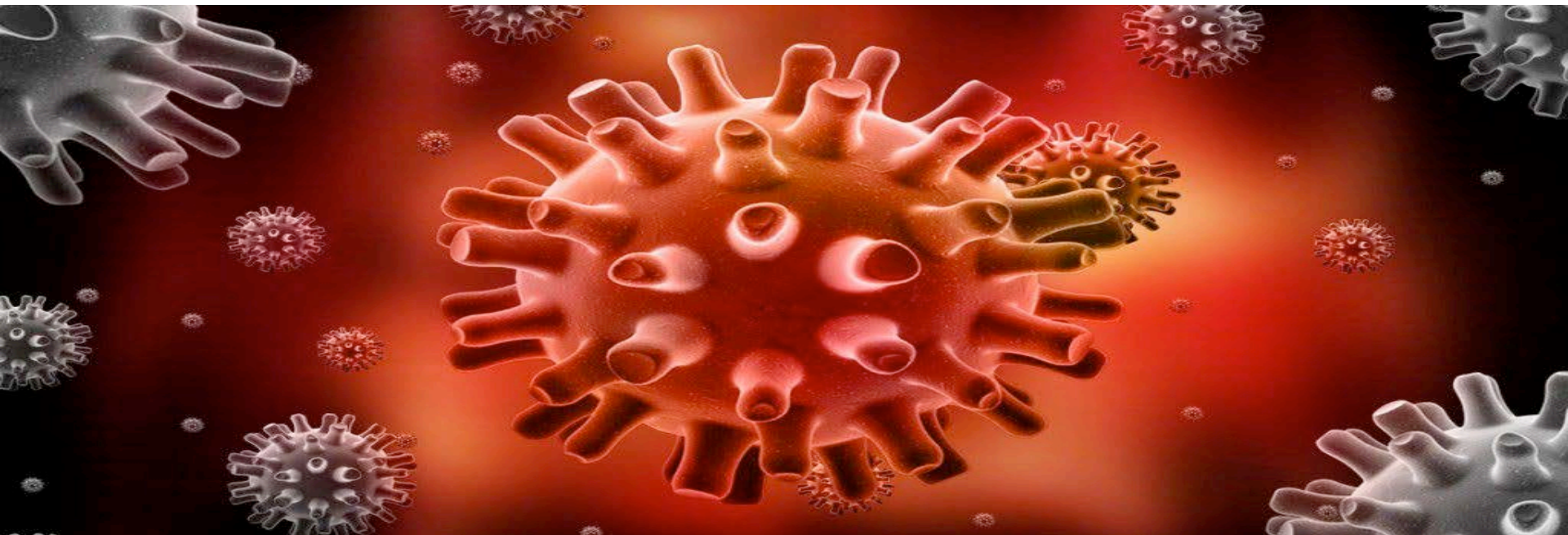
Ceftriaxone 600 mg/die

Aciclovir 170 mg per 3 vv/die

Decadron 1 mg per 4 vv/die

Coltura su liquor (25/10): negativa.

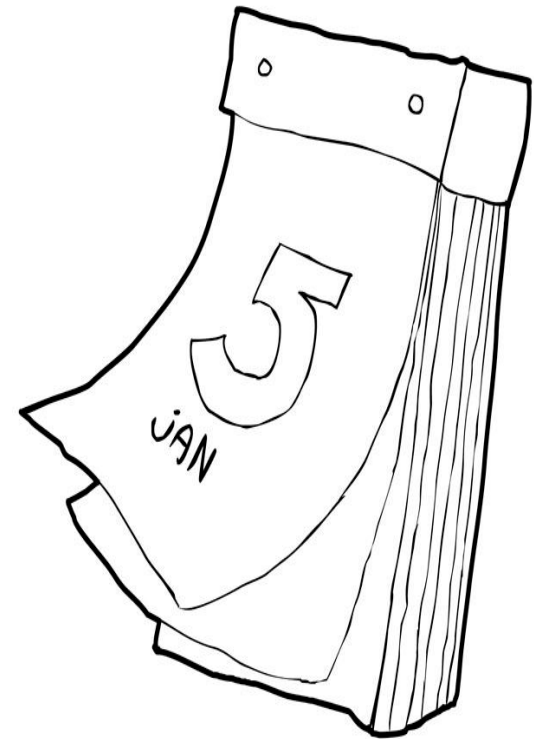
**PCR virus e batteri nel liquor (25/10):
positività per Herpes Simplex 1**



Progressivo miglioramento clinico

Aciclovir per **21 giorni** complessivi

Al momento della dimissione **non** evidenti
esiti neurologici



Follow up a 1 mese

Progressivo sviluppo di spasmi e movimenti distonici/discinetici



ALLERTA ROSSA

EO: scarsamente relazionale. Aggancio visivo fugace. Ipotonia assiale e parziale controllo del capo. Movimenti distonico-discinetici subcontinui agli arti superiori, tronco e regione orobuccale. Impossibilità di una corretta suzione.

21/11

EEG: tracciato
asimmetrico con
attività lenta; anomalie
parossistiche
intermittenti
multifocali in regione
fronto-temporale
sinistra; prolungato
cluster di spasmi
asimmetrici



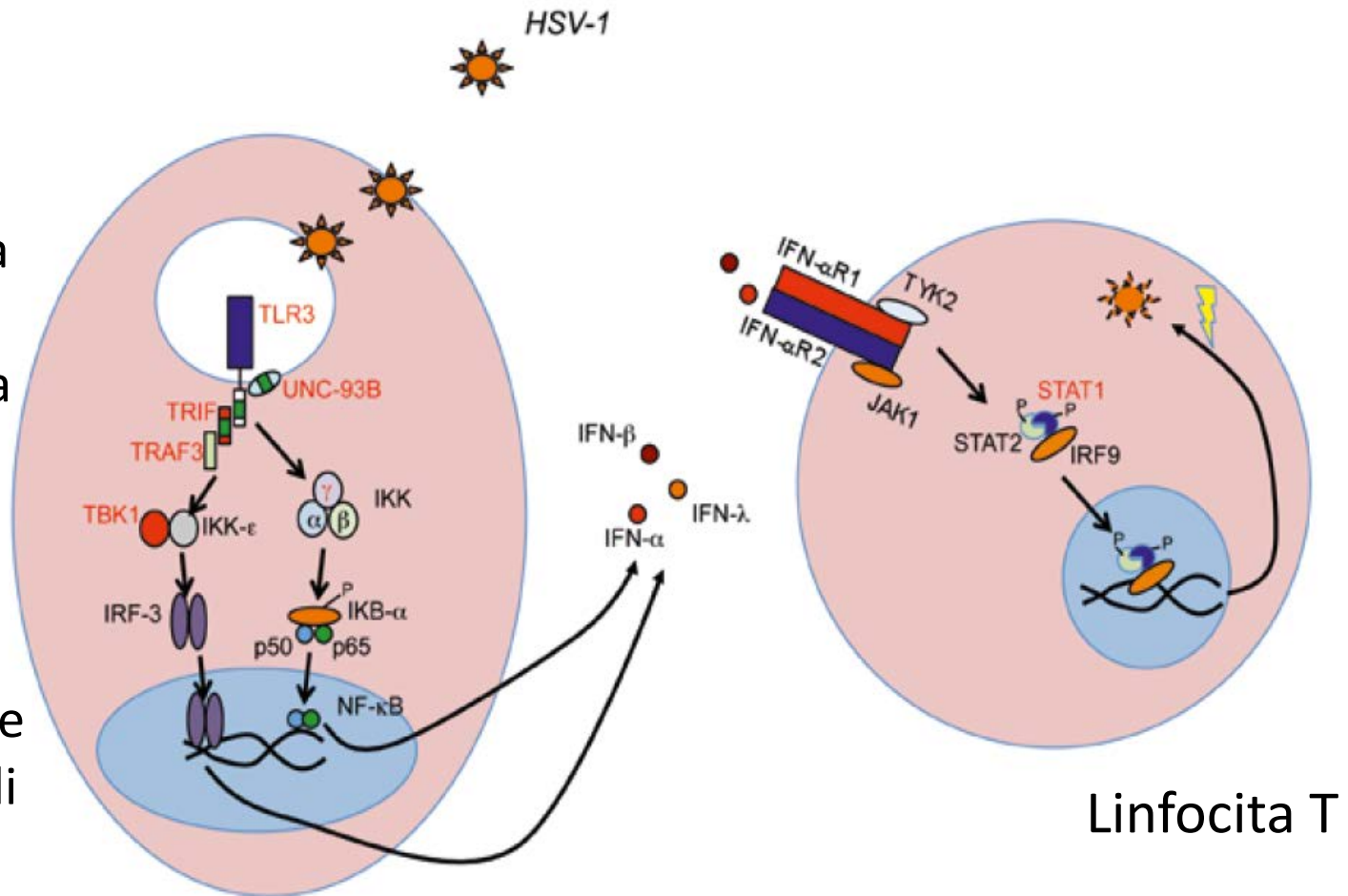
Nei mesi successivi progressiva compromissione
degli aspetti relazionali e perdita delle capacità
deglutitorie

SUSCETTIBILITA' GENETICA ALLO SVILUPPO DI ENCEFALITE

ERPETICA (HSE):

A lungo ritenuta patologia esclusivamente acquisita, la HSE è stata di recente associata a difetti genetici che interessano proteine coinvolte nella via di segnale mediata da TLR-3

TLR3 espresso sulla membrana endosomiale riconosce RNA a doppia elica (prodotto intermedio obbligato generato durante la replicazione di HSV)

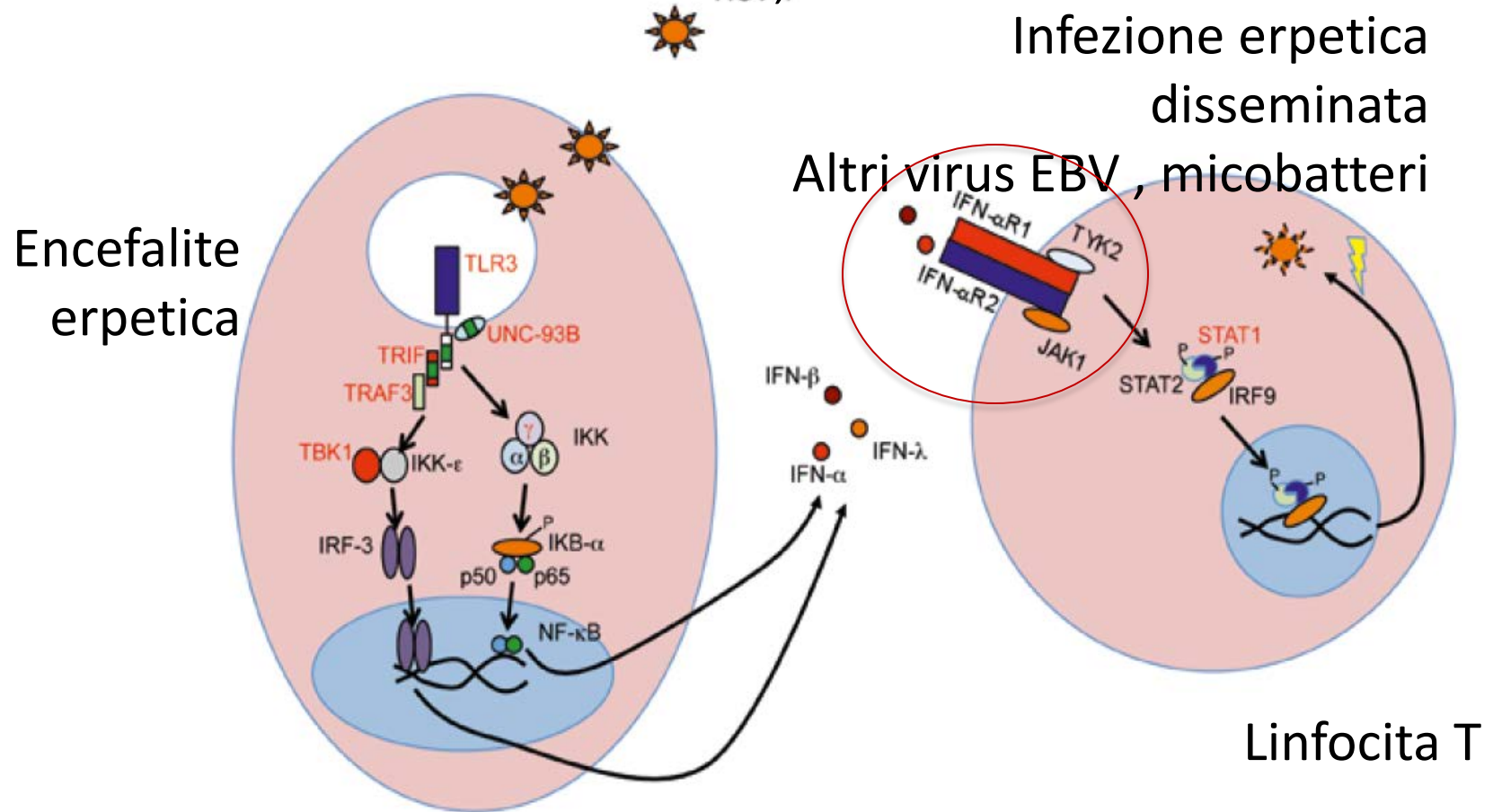


Cellula presentante

Casrouge et al., 2006

SUSCETTIBILITA' GENETICA ALLO SVILUPPO DI ENCEFALITE ERPETICA (HSE):

Il blocco può essere a livello del TLR-3 e favorire la comparsa di encefalite erpetica o aq livello del recettore per IFN a del linfocita T e favorire l'infezione disseminata dell'HSV o CMV, EBV o micobatteri



Cellula presentante

SUSCETTIBILITA' GENETICA ALLO SVILUPPO DI ENCEFALITE ERPETICA (HSE):

Esperimenti in vitro hanno dimostrato che nell'encefalite erpetica il difetto genetico del TLR 3 è determinate solo a livello di stipiti cellulari del sistema nervoso centrale (neuroni, oligodendrociti e astrociti) e non in cellule del sistema ematoneitico

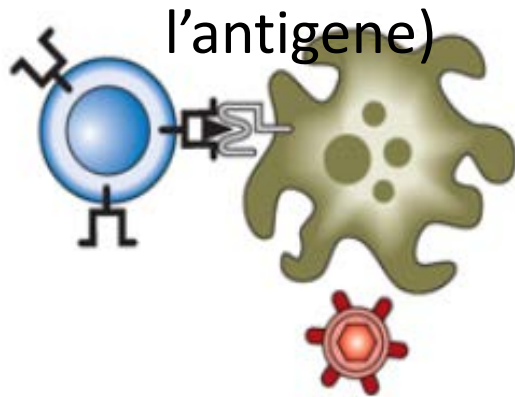


Herpes simplex virus encephalitis in a patient with complete TLR3 deficiency: TLR3 is otherwise redundant in protective immunity

In pazienti con TLR3

mutato...

A livello di cute, mucose, sangue, linfonodi (cellule dendritiche presentanti l'antigene)

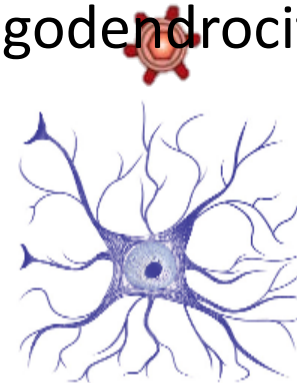


TLR3-independent pathways



INF α/β

A livello del sistema nervoso centrale (astrociti, oligodendrociti)



Only TLR3-dependent pathways

**NO INF
 α/β**

Suscettibilità genetica alle infezioni batteriche, fungine e virali: quando pensarci?

MALATTIE BATTERICHE INVASIVE (con iniziale scarsa risposta flogistica, ma rapido e grave decorso)

MICOBATTERIOSI/BCG e **DISSEMINATE** (anche ceppi non molto virulenti)

!!!!

PENSARCI SOPRATTUTTO SE CASI FAMILIARI...

**ENCEFALITI DA HSV,
INFEZIONI SEVERE
DA EBV**

**INFEZIONI INVASIVE
DA MICETI**

(aspergillosi,
criptococcosi,
candidosi invasive)

MA NON SONO IMMUNODEFICIENZE CLASSICHE...

...pensarci

Precedenti **buone condizioni generali** (crescita staturo-ponderale buona, no ritardo psicomotorio)

Non gravi infezioni precedenti

**Esami immunologici di I e II livello spesso nella
norma**

(emocromo, immunoglobuline sieriche,
sottopopolazioni linfocitarie, test di funzionalità
granulocitaria, test di funzionalità del complemento)

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

Persistenza di febbre intermittente ed artralgie migranti,
si ricovera in Pediatria (31/03)



o GB 26740/microL, N 89,9%, L 6,5%

o PCR 14,9 mg/dL, VES 79 mm/h

o Ferritina 7685 ng/mL. Grave linfopenia alle
sottopopolazioni linfocitarie.



Terapia

con

amoxicillin, gentamicina e

clindamicina

- Negative le indagini infettivologiche: emocoltura, TAS e antiDNasi B, sierodiagnosi, sierologia per CMV, Bartonella, Listeria, Borrelia, Brucella, PCR batteriche e virali, antigene Legionella. Sierologia per mononucleosi come da infezione pregressa. Quantiferon indeterminato.
- Negativa l'autoimmunità. Nella norma l'IgD.
- TC torace e addome: lieve **splenomegalia**



- Tre boli **metilprednisolone** 1 gr/die (10-12/04), quindi **prednisone** per os con scomparsa della febbre e delle artralgi, normalizzazione di emocromo ed indici di flogosi
- *Con la riduzione della terapia steroidea ricompare la febbre*

Negativi:

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





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

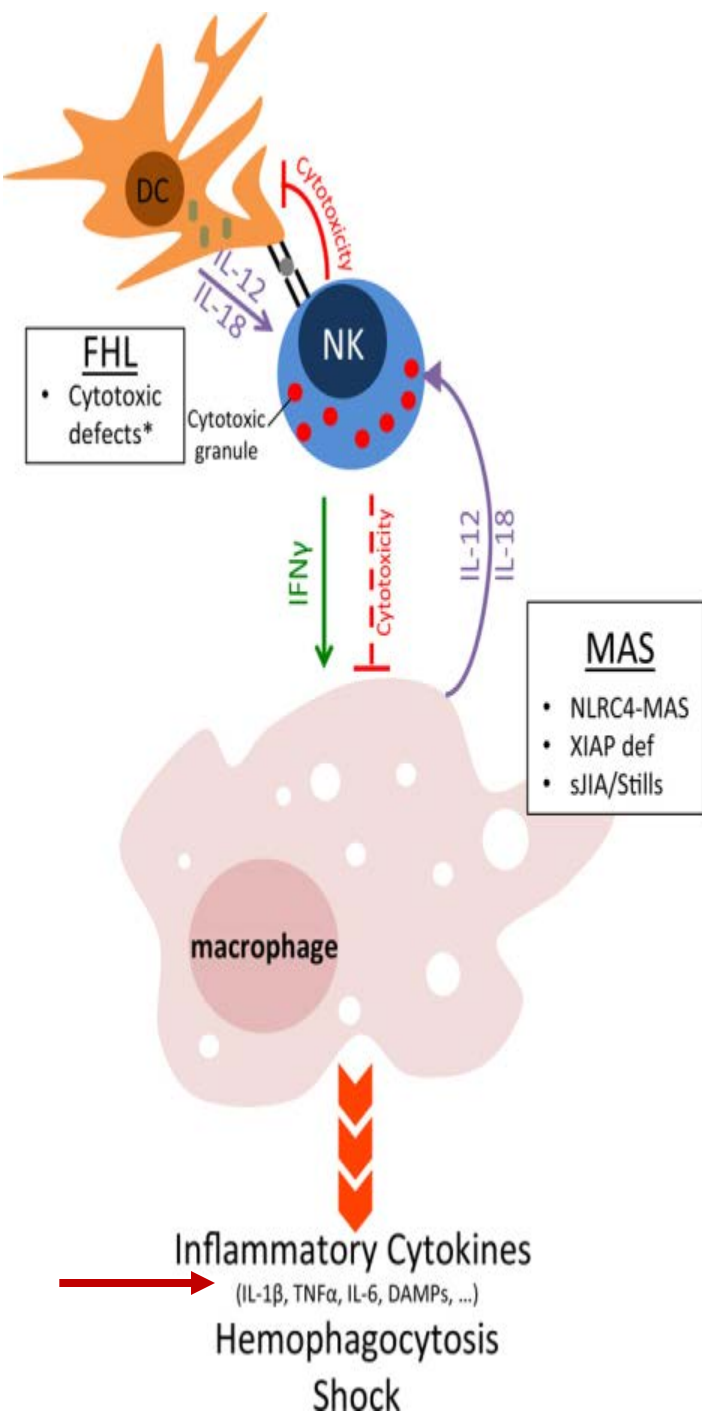
Sindromi autoinfiammatorie:

- o Differenti sindromi causate da difetti monogenici che determinano iperproduzione di mediatori pro-infiammatori (IL1, IL18, IFN,...)
- o Episodi di infiammazione *sine causa*
- o Elevata variabilità clinica
- o Coinvolgimento del sistema immunitario innato

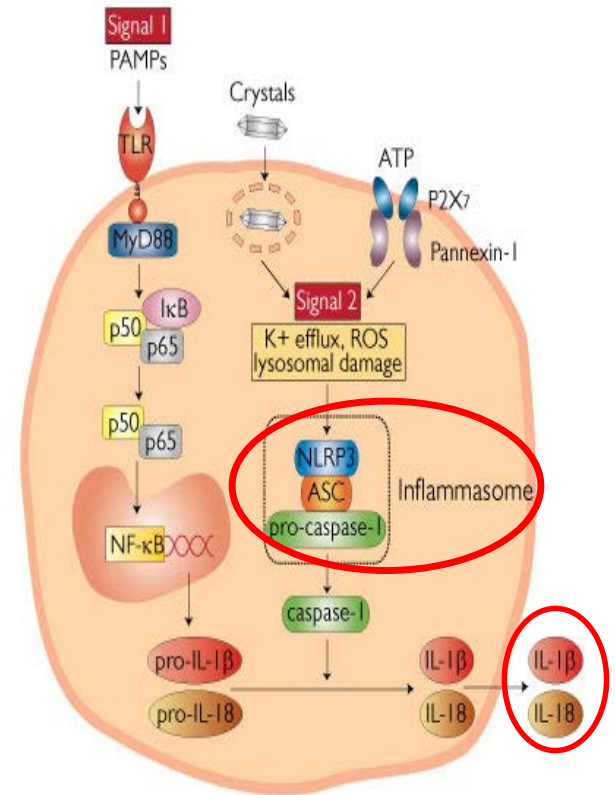


AUTOINFIAMMATORI A DA IPERPRODUZIONE

II “INFLAMMASOMOP ATIE”



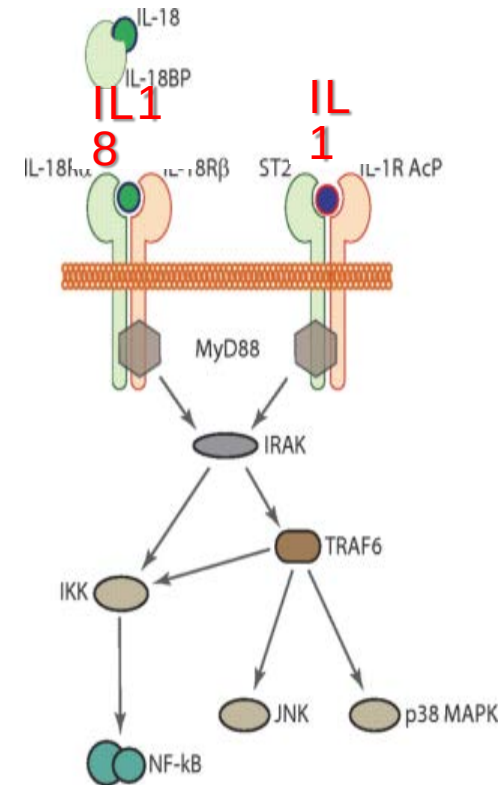
Dentro al
macrofago...



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



ANAKINRA



- Stabile remissione clinica e laboratoristica
- Dal 01/08 Anakinra 100 mg a giorni alterni
- In corso genetica per sindromi con iper-IL18 (mutazioni NLRC4)



**Congresso Regionale
FIMP TOSCANA**

18°

fimPreviene

Immunità genetica

*ed immunità
acquisita*

**grazie per
l'attenzione**

*massimo
resti
meyer
firenze*

21-22 ottobre 2017 • LIDO DI CAMAIORE (LU) • UNA Hotel Versilia