

CASI STUDIO IN IMMUNOLOGIA

U N C O M P E N D I O C L I N I C O

Raif Geha • Luigi Notarangelo

Harvard Medical School

Edizione italiana sulla settima in lingua inglese a cura di

Susanna Mandruzzato • Antonio Rosato

Professore Associato
di Immunologia

Professore Ordinario
di Immunologia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Oncologiche e Gastroenterologiche
Università degli Studi di Padova

PICCIN

Titolo originale:
Case studies in immunology: a clinical companion
7th Edition by Raif Geha, Luigi Notarangelo
Copyright © 2016 by Garland Science
Authorized translation from the English language edition published by Garland Science,
part of Taylor & Francis Group LLC. All Rights Reserved.

Opera coperta dal diritto d'autore – Tutti i diritti sono riservati.

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

AVVERTENZA

Indicazioni accurate, effetti indesiderati e dosaggi per i farmaci sono indicati nel libro, ma è possibile che cambino. Il lettore deve esaminare le informazioni contenute nel foglietto illustrativo dei produttori dei medicinali menzionati. Gli autori, curatori, editori o distributori non sono responsabili per errori od omissioni o per qualsiasi conseguenza derivante dall'applicazione delle informazioni di quest'opera, e non danno alcuna garanzia, esplicita o implicita, rispetto al contenuto della pubblicazione.

Gli autori, curatori, editori e distributori non si assumono alcuna responsabilità per qualsiasi lesione o danno a persone o cose derivante da questa pubblicazione.

ISBN 978-88-299-3035-7

Stampato in Italia

Prefazione

La scienza dell'immunologia è nata come caso di studio. Il 15 maggio 1796 Edward Jenner inoculò il figlio di un vicino, James Phipps, con il virus vaccinico (vaiolo bovino). Sei settimane dopo, l'1 luglio 1796, Jenner sottopose il ragazzo alla sfida con il virus del vaiolo vitale e trovò che era protetto contro questa infezione. Negli ultimi 220 anni, l'immunologia di base ha fatto luce sulla patogenesi delle malattie immunomediate. Al contrario, lo studio delle malattie del sistema immunitario, in particolare delle immunodeficienze primarie ad ereditarietà genetica, ha fornito preziose conoscenze sul funzionamento del sistema immunitario normale. In anni recenti, la caratterizzazione delle basi molecolari degli errori congeniti dell'immunità è stata estremamente accelerata dai progressi tecnologici nella genomica umana, in particolare dal sequenziamento esomico. Come risultato di questo processo, più di 300 immunodeficienze primarie sono elencate nella più recente classificazione della Unione Internazionale delle Società Immunologiche. Allo stesso tempo, è diventato sempre più evidente che mutazioni differenti nello stesso gene possono portare a molti fenotipi clinici e immunologici distinti.

Lo studio dell'immunologia offre la rara opportunità in medicina di mettere in relazione i risultati di ricerche scientifiche di base con i problemi clinici. Le storie cliniche in questo libro sono state scelte per tre scopi: illustrare in un contesto clinico alcuni punti essenziali sui meccanismi di immunità; descrivere e spiegare alcuni dei problemi immunologici osservati spesso in clinica e, quando possibile, mostrare come la fine caratterizzazione della fisiopatologia di disordini immunitari umani geneticamente determinati possa portare ad interventi mirati, un approccio noto come "medicina di precisione". Per questa nuova edizione, abbiamo aggiunto sei nuovi casi rappresentativi di aspetti chiave dello sviluppo e funzione del sistema immunitario, come emerso da forme specifiche di immunodeficienze primarie. Questi casi includono la deficienza di dedicatore di citochinesi 8 (DOCK8), la sindrome da attivazione di PI-3-chinasi delta, l'aumentata suscettibilità alle infezioni da *Candida*, la deficienza di LRBA, i difetti di segnalazione delle cellule T e le canalopatie. In questi nuovi casi sono discussi nuovi concetti, come il controllo metabolico dell'attivazione e del destino delle cellule T, i meccanismi di funzione delle cellule T regolatorie e il ruolo dei sensori innati e delle risposte delle cellule T_H17 nel controllo delle infezioni fungine. Abbiamo anche rivisto diversi casi per aggiungere informazioni di nuova acquisizione su queste malattie e nuovi sviluppi nell'intervento terapeutico immunologico. I casi illustrano meccanismi fondamentali dell'immunità, come mostrato da disturbi genetici del sistema immunitario, malattie da immunocomplessi, reazioni di ipersensibilità immuno-mediate e malattie autoimmuni e alloimmuni. Essi descrivono eventi reali da casi clinici, in gran parte, ma non solo, tratti dai registri del Boston Children's Hospital e del Brigham and Women's Hospital di Boston, nel Massachusetts. Nomi, luoghi e tempi sono stati modificati per oscurare l'identità dei pazienti; altri dettagli sono riprodotti fedelmente. I casi hanno lo scopo di aiutare gli studenti di medicina e gli studenti preclinici a comprendere i meccanismi di base dell'immunologia e capire la loro importanza e in particolare di servire come aiuto per il ripasso, ma crediamo saranno utili e interessanti per qualsiasi studente di immunologia.

Ogni caso è presentato nello stesso formato. La storia clinica stessa è preceduta da un'introduzione che presenta fatti scientifici di base necessari per comprendere il caso. La storia clinica è seguita da un breve riassunto della malattia oggetto di studio e dalla discussione dei risultati clinici. Infine, diverse domande e punti di discussione mettono in evidenza le lezioni apprese. Queste domande non sono intese come un quiz ma piuttosto per fare ulteriore luce sul caso.

Siamo grati al Dr. George Tsokos del Beth Israel Deaconess Medical Center per il caso sul lupus eritematoso sistemico, al Dr. Harland Winter del Massachusetts General Hospital per il caso sulla malattia di Crohn e al Dr. Peter Nigrovic del Brigham and Women's Hospital per i casi di artrite idiopatica sistemica giovanile e artrite reumatoide. Ringraziamo anche i nostri colleghi del Boston Children's Hospital, in particolare la Dott.ssa Sandra Burchett per il caso sulla sindrome da immunodeficienza acquisita, e la Dott.ssa Mary Beth Son per il caso sulla celiachia. Siamo grati ai dottori Lisa Bartnikas, Francisco Bonilla, Talal Chatila, Janet Chou, Ari Fried, Lauren Henderson, Erin Janssen, Andrew Macginnitie e Douglas McDonald della Divisione di Immunologia del Boston Children's Hospital per il loro contributo ai casi sulla sindrome da iper-IgE, asma allergico, sensibilità da contatto da edera velenosa, deficienza di adesione leucocitaria, sindrome IPEX, atassia telangiectasia, sindrome da shock tossico, canalopatie, agammaglobulinemia legata all'X, citidina deaminasi indotta da attivazione, sindrome linfoproliferativa legata all'X, artrite idiopatica sistemica giovanile, lupus eritematoso sistemico, angioedema ereditario, displasia ectodermica ipodrotica con immunodeficienza legata all'X e deficienza di IRAK4.

Siamo grati al Dr. Jolan Walter del Massachusetts General Hospital per il caso sulla linfoistiocitosi emofagocitica, al Dr. Itai Pessach del Chaim Sheba Medical Center per il caso sulla neutropenia congenita grave; alla Dott.ssa Anna Virginia Gulino dell'Ospedale di Assisi per il caso sulla sindrome WHIM; e al Dr. Andrew Shulman del Children's Hospital of Orange County per i casi sulla malattia di Crohn e la sclerosi multipla. Siamo inoltre fortemente debitori ai nostri colleghi dott.ri David Dawson, Susan Berman, Lawrence Shulman e David Hafler del Brigham and Women's Hospital, al Dr. Razzaque Ahmed della Harvard School of Dental Medicine, Dr. Ernesto Gonzalez e Dr. Scott Snapper del Massachusetts General Hospital, Dr. Peter Newburger e Jamie Ferrara del Dipartimento di Pediatria dell'University of Massachusetts e University of Michigan, al Dr. Robertson Parkman del Los Angeles Children's Hospital, al Dr. Fabio Facchetti, Dr.ssa Lucia Notarangelo e Dr. Antonio Regazzoli degli Spedali Civili di Brescia, Italia, a Henri de la Salle del Centre régional de Transfusion Sanguine a Strasburgo, Francia, e al Professor Michael Levin del St. Mary's Hospital, Londra, per la fornitura di materiali dei casi. I nostri colleghi e i tirocinanti nella Divisione di Immunologia del Children's Hospital hanno fornito un inestimabile servizio compilando i riassunti di storie cliniche lunghe e complicate; siamo particolarmente debitori ai dott.ri Yousef Badran, Catherine Biggs, Pui Lee e Craig Platt per la costruzione di diverse storie cliniche. Nel corso dello sviluppo di questi casi, ci siamo resi debitori per i consigli esperti e pedagogici di Alexander Abdelnoor, Fred Alt, Mark Anderson, John Atkinson, Hugh Auchincloss, Stephen Baird, Zuhair K. Ballas, Adam Benham, Leslie Berg, Corrado Betterle, Kurt Bloch, Jean-Laurent Casanova, Talal Chatila, John J. Cohen, Michael I. Colston, Anthony DeFranco, Peter Densen, Susan R. DiGiovanni, Jeannine M. Durdik, Anthony Farone, Ten Feizi, Alain Fischer, Joel Gaikwad, Christopher Goodnow, Mansour Haeryfar, Edward Kaplan, George Miller, Peter Parham, Jaakko Perheentupa, Jennifer Puck, Westley Reeves, Patrick Revy, Perry M. Scanlan, Peter Schur, Anthony Segal, Lisa Steiner, Stuart Tangye, Andrew Taylor-Robinson, Cox Terhorst, Emil Unanue, André Veillette, Jan Vilcek, Mark Walport, Fenella Woznarowska e John Zabriskie.

Vorremmo anche ringraziare il team di Garland Science per il loro lavoro sulla Settima Edizione.

Nota per il lettore

Gli argomenti principali affrontati in ciascun caso corrispondono il più possibile agli argomenti che sono presentati nella nona edizione del *Janeway's Immunobiology* di Kenneth Murphy e Casey Weaver (Ed. italiana: *Immunobiologia* di Janeway, 2019, Piccin). Per indicare quali sezioni dell'*Immunobiology* contengano materiale rilevante per ciascun caso, abbiamo elencato nella prima pagina di ciascun caso gli argomenti trattati in esso. Il codice cromatico segue il

codice utilizzato per le cinque sezioni principali dell'*Immunobiology*: arancione per il capitolo introduttivo e l'immunità innata, blu per le sezioni sul riconoscimento dell'antigene, rosso per lo sviluppo dei linfociti, verde per la risposta immunitaria acquisita, viola per le risposte alle infezioni e gli argomenti clinici e azzurro per i metodi.

Collaboratori

Yousef R. Badran, MD, Fellow, Division of Immunology, Children's Hospital Boston; Research Fellow Pediatrics, Harvard Medical School

Lisa Bartnikas, MD, Attending Physician Instructor in Pediatrics, Division of Allergy & Immunology, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School

Catherine Biggs, MD, Fellow, Division of Immunology, Children's Hospital Boston; Research Fellow Pediatrics, Harvard Medical School

Francisco Bonilla, MD, PhD, Program Director, Clinical Immunology, Division of Allergy & Immunology, Children's Hospital Boston; Assistant Professor of Pediatrics, Harvard Medical School

Arturo Borzutzky, MD, Assistant Professor of Allergy, Immunology and Pediatric Rheumatology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Sandra Burchett, MD, Clinical Director, Division of Infectious Diseases; Director, Children's Hospital AIDS Program (CHAPS); Director, Immunocompromised Host Service, Children's Hospital Boston; Associate Professor of Pediatrics, Harvard Medical School

Talal Chatila, MD, Director, Food Allergy Program, Children's Hospital Boston; David and Denise Bunning Professor of Pediatrics, Harvard Medical School

Janet Chou, MD, Instructor in Pediatrics, Children's Hospital Boston and Harvard Medical School

Ari Fried, MD, Assistant in Medicine; Instructor of Pediatrics, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School

Anna Virginia Gulino, MD, Attending Physician, Department of Pediatrics, Assisi Hospital, Assisi, Italy

Lauren Henderson, MD, MMSc, Clinical Fellow in Pediatrics, Division of Allergy & Immunology, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School

Erin Janssen, MD, PhD, Division of Immunology, Children's Hospital Boston; Instructor in Pediatrics, Harvard Medical School

Pui Y. Lee, MD, PhD, Clinical Fellow, Division of Immunology, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School

Andrew Macginnitie, MD, Associate Clinical Director, Division of Immunology, Children's Hospital Boston; Assistant Professor of Pediatrics, Harvard Medical School

Douglas McDonald, MD, PhD, Assistant in Medicine, Children's Hospital Boston; Instructor, Harvard Medical School

Peter Nigrovic, MD, PhD, Assistant in Medicine; Director, Center for Adults with Pediatric Rheumatic Illness (CAPRI), Brigham & Women's Hospital; Assistant Professor, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School

Itai Pessach, MD, Attending Physician, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

Craig Platt, MD, PhD, Clinical Fellow in Pediatrics, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School

Andrew Shulman, MD, PhD, Staff Member, Pediatric Rheumatology, Children's Hospital of Orange County, California

MaryBeth Son, MD, Assistant in Medicine, Children's Hospital Boston; Instructor, Harvard Medical School

George Tsokos, MD, Chief, Rheumatology Division, Beth Israel Deaconess Medical Center; Professor of Medicine, Harvard Medical School

Jolan Walter, MD, PhD, Director, Pediatric Immunodeficiency Program, Massachusetts General Hospital for Children; Assistant Professor in Pediatrics, Harvard Medical School

Harland Winter, MD, Director, Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center, Massachusetts General Hospital; Associate Professor in Pediatrics, Harvard Medical School

Indice generale

Caso 1	Agammaglobulinemia associata al cromosoma X	1
Caso 2	Deficienza del ligando di CD40	9
Caso 3	Deficit da citidina deaminasi indotta dall'attivazione	15
Caso 4	Immunodeficienza comune variabile	21
Caso 5	Immunodeficienza combinata grave legata al cromosoma X	27
Caso 6	Deficienza di adenosina deaminasi	35
Caso 7	La sindrome di Omenn	39
Caso 8	Deficienza di MHC di classe II	45
Caso 9	La sindrome di DiGeorge	51
Caso 10	Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)	57
Caso 11	La malattia da trapianto contro l'ospite	63
Caso 12	Deficienza di MHC di classe I	67
Caso 13	La sindrome linfoproliferativa legata all'X	73
Caso 14	Linfoistocitosi emofagocitica	81
Caso 15	La sindrome di Chediak-Higashi	87
Caso 16	Sindrome di Wiskott-Aldrich	93
Caso 17	Poliendocrinopatia autoimmune – candidiasi – distrofia ectodermica (APECED)	101
Caso 18	Disregolazione immune, poliendocrinopatia, enteropatia legate al cromosoma X	105
Caso 19	Sindrome proliferativa autoimmune	111
Caso 20	Sindrome da iper IgE	117
Caso 21	Atassia-teleangectasia	123
Caso 22	Verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocatessi (sindrome WHIM)	129
Caso 23	Displasia ectodermica ipoidrotica legata all'X e immunodeficienza	135
Caso 24	Deficienza del recettore per interferone- γ	141
Caso 25	Neutropenia congenita grave	145
Caso 26	Malattia granulomatosa cronica	151
Caso 27	Deficit di adesione leucocitaria	157
Caso 28	Encefalite ricorrente da <i>herpes simplex</i>	163
Caso 29	Immunodeficienza da deficit di interleuchina-1 chinasi-4 associata al recettore	167
Caso 30	Asplenia congenita	173
Caso 31	Angioedema ereditario	179
Caso 32	Deficienza del componente C8 del complemento	185
Caso 33	Sindromi della febbre periodica ereditaria	189

Caso 34	Artrite idiopatica giovanile sistemica	195
Caso 35	Artrite reumatoide	199
Caso 36	Lupus eritematoso sistemico	205
Caso 37	Il morbo di Crohn	209
Caso 38	Sclerosi multipla	215
Caso 39	Anemia emolitica autoimmune	221
Caso 40	Miastenia grave	227
Caso 41	Pemfigo volgare	231
Caso 42	Malattia celiaca	235
Caso 43	Mononucleosi infettiva acuta	241
Caso 44	Malattia emolitica del neonato	247
Caso 45	Sindrome da shock tossico	251
Caso 46	Lebbra lepromatosa	257
Caso 47	Asma allergico	263
Caso 48	Malattia da siero farmaco-indotta	271
Caso 49	Sensibilità da contatto all'edera velenosa	277
Caso 50	Deficienza del dedicatore di citochinesi 8	283
Caso 51	Sindrome da PI3KD attivata	289
Caso 52	Aumentata suscettibilità alle infezioni da <i>Candida</i>	293
Caso 53	Deficit da LRBA (LPS-Responsive Beige-like Anchor)	297
Caso 54	Difetti di segnalazione delle cellule T	303
Caso 55	Canalopatie	309
Risposte		315
Ringraziamenti per le immagini		359
Indice analitico		361