

Immunodeficienze primitive: cosa c'è di nuovo

Emilia Cirillo, Vera Gallo, Giuliana Giardino, Claudio Pignata

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università "Federico II", Napoli

Riassunto

Nel settore delle immunodeficienze primitive (IDP) vi è stata negli ultimi decenni una rapida evoluzione, che ha portato ad un considerevole ampliamento delle conoscenze, e di conseguenza alla ridefinizione nosografica delle diverse forme. È stata da sempre sottolineata l'importanza di definire in maniera puntuale i campanelli di allarme e i segni di presentazione delle diverse forme in modo da coglierne precocemente l'esordio. Dal punto di vista clinico, le alterazioni del sistema immunitario sono state storicamente associate ad una aumentata suscettibilità a contrarre infezioni gravi, non selettive, frequentemente a localizzazione multipla e sostenute da germi opportunistici o non comuni. Inoltre, le immunodeficienze più gravi sono state considerate in passato ad esordio precoce nei primi due anni di vita, con sintomi tipici quali arresto di crescita, diarrea intrattabile, infezioni severe ricorrenti e resistenti al trattamento, ascessi di organo e cutanei ricorrenti, a seconda delle forme. Attualmente, accanto a forme tipiche in cui l'immunodeficienza cellulare, umorale o combinata si presenta clinicamente con un quadro classicamente indicativo di una risposta immune deficitaria, sono stati descritti casi clinici atipici, in cui i segni di presentazione sono meno suggestivi di un immunodeficit di base. In questo articolo di revisione affrontiamo il problema della diagnosi differenziale di alcune di queste forme di recente identificazione, partendo da quattro campanelli d'allarme o segni clinici chiave con lo scopo di allertare non solo lo specialista immunologo, ma anche e soprattutto il pediatra, che ha il non facile compito di sospettare precocemente un numero sempre maggiore di malattie complesse.

Summary

The field of primary immunodeficiencies (PID) has been characterized in the last decades by a rapid evolution that has led to a considerable expansion of knowledge, and, subsequently, to a nosographic re-classification of the different forms. The importance of defining in a timely manner the alarm signals and signs of presentation of the different forms has always been pointed out for an early diagnosis. From a clinical standpoint, the alterations of the immune system have been typically associated with an increased susceptibility of patients with PID to severe, non-selective, infections, frequently affecting multiple tissues and supported by uncommon and opportunistic germs. In addition, in the past, PID have been stereotyped as severe disorders, characterized by an early onset in the first two years of life, with typical symptoms such as failure to thrive, intractable diarrhea, recurrent and severe infections resistant to treatment, multiple organ and cutaneous abscesses. Moreover, the recovery from whichever infection was considered sufficient to rule out a PID. For a long time, it was assumed that a defective immune system, not able to respond to non-self antigens, was necessarily not able to respond to self-antigens as well. Therefore, it was thought that autoimmunity could not occur in patients with primary immunodeficiencies. These "dogmas" have been confuted, with the recent identification of novel forms of PIDs, characterized by peculiar clinical phenotypes. Along with typical forms of cellular, humoral or combined immunodeficiencies presenting with a range of clinical signs indicative of defective immune responses, several cases have been reported which are characterized by atypical clinical signs, that are less suggestive of an underlying immunodeficiency. In this review, we approach the differential diagnosis of novel PIDs based on four presenting signs, and discuss novel and recently identified underlying genetic defects, with the aim to alert not only the immunologist but also the pediatrician for an early recognition of such complex disorders.

Parole chiave: Immunodeficienze primitive, granuloma epitelioido, immunodeficienza grave combinata, Iper IgE, anomalie ectodermiche con immunodeficienza, candidiasi cronica

Key words: Primary immunodeficiencies, epithelioid granuloma, severe combined immunodeficiency, Hyper IgE, ectodermal dysplasia with immunodeficiency, chronic candidiasis

Introduzione

Le immunodeficienze primitive (IDP) rappresentano un settore della Pediatria in cui vi è stata una sorprendente evoluzione delle conoscenze nelle ultime due decadi. In particolare, è stato identificato un considerevole numero di nuove forme, ben definite sia dal punto di vista del quadro clinico che dell'alterazione genetica e del meccanismo molecolare sotteso. In conseguenza di tale progresso di conoscenze, in poco più di venti anni il numero delle IDP è passato da poco più di dieci malattie note negli anni '80 alle oltre 250 nosograficamente distinte ad oggi descritte (Al-Herz et al., 2011; Parvaneh et al., 2013). Tale incremento di conoscenza è stato favorito dalla maggiore attenzione clinica e dall'applicazione alle problematiche cliniche delle avanzate tecnologie di genetica ed immunologia molecolare.

Non sorprende, quindi, che gli scenari clinici di presentazione ed i campanelli di allarme che possono aiutare a riconoscere tali patologie siano oggi alquanto diversi rispetto a quanto noto in passato. È opportuno, pertanto, che si inizi ad approcciare il tema delle novità

nel contesto delle IDP affrontandolo per *problemi*, piuttosto che nel modo *sistematico*, come di consueto.

Obiettivo della revisione

In questa *review* ci si soffermerà sulle immunodeficienze che si presentano con:

- Granuloma epitelioido
- Valori molto elevati di IgE
- Alterazioni degli annessi cutanei
- Candidiasi persistente

che vengono quindi considerati importanti segnali di sospetto

Metodologia della ricerca bibliografica effettuata

I dati presentati nella *review* sono stati selezionati tramite una ricerca condotta sulla banca bibliografica Medline, utilizzando come motore di ricerca Pubmed con le seguenti parole chiave: *primary*

immunodeficiencies, granuloma and immunodeficiencies, SCID, hyper IgE syndrome, ectodermal dysplasia with immunodeficiency, Nude-SCID, mucocutaneous candidiasis. Sono state selezionate le pubblicazioni relative agli ultimi 5 anni ristrette alla fascia "all child (birth-18 years)".

Immunodeficienze primitive associate a lesioni granulomatoze

Il granuloma come segno di immunodeficienza

Il granuloma epitelioido è una lesione che, generalmente, indica uno stato infiammatorio cronico. Istologicamente è costituito da cellule epitelioidi, macrofagi, linfociti, plasmacellule e fibroblasti, con un'organizzazione nodulare tipica degli elementi infiammatori. Esso rappresenta spesso la risposta specifica dell'organismo a un agente estraneo (granulomi da corpo estraneo o non immunogeno) o ad un processo infettivo specifico: batterico, virale o parassitario (granuloma infettivi o immunologico o da ipersensibilità). È noto da tempo che una lesione granulomatosa possa essere caratteristica peculiare di alcune IDP, quali la Malattia Granulomatosa Cronica, l'Immunodeficienza Comune Variabile e la Sindrome di Chediak-Higashi. Tuttavia negli ultimi anni l'osservazione che in un numero sempre crescente di IDP si osservano lesioni granulomatoze ha indotto i clinici a considerare il granuloma un segno di inadeguata risposta immunitaria a un persistente agente infettivo e, pertanto, una spia di immunodeficienza. Alcune forme di IDP, quali la Suscettibilità mendeliana alle malattie da micobatteri (MSMD) ed alcune varianti di SCID, suggeriscono che il granuloma debba sempre far sospettare una condizione di immunodeficienza.

Suscettibilità mendeliana alle micobatteriosi

La MSMD è una sindrome rara caratterizzata da una predisposizione a sviluppare infezioni gravi sostenute da specie di micobatteri scarsamente virulente, quali i micobatteri ambientali non tubercolari (MOTT) e il bacillo di Calmette-Guèrin (BCG). I pazienti affetti presentano anche una maggiore vulnerabilità alle infezioni da *Mycobacterium tuberculosis* e da specie di *Salmonella* non tifoidee (Bustamante et al., 2011), mentre superano normalmente le altre comuni infezioni. L'epoca di esordio della malattia è generalmente in età infantile (nella maggior parte dei casi nei primi 3 anni) ma si può manifestare anche in età adulta. Lo spettro di presentazione è variabile, da infezioni locali ricorrenti da MOTT fino ad infezioni disseminate e letali da BCG. La gravità del fenotipo clinico dipende anche dal genotipo.

La MSMD è legata a disordini dell'asse IL-12-INF- γ . La risposta dell'ospite ai micobatteri inizia, infatti, con la fagocitosi del micobatterio da parte dei macrofagi, che iniziano a secernere IL-12. La produzione di tale citochina è promossa anche dall'attivazione della via del CD40-CD40L. L'IL-12 induce il reclutamento e l'attivazione di linfociti T CD4+ e CD8+ nel sito di infezione, dove, riconoscendo gli antigeni micobatterici presentati dai macrofagi, producono alcune citochine, in particolare IFN- γ e TNF- α . A sua volta l'IFN- γ si lega al recettore presente sugli stessi fagociti, amplificandone le funzioni anti-micobatteriche e aumentando la produzione di IL-12 (Bustamante et al., 2008; Saunders et al., 2007). Attualmente, sono state descritte alterazioni genetiche e, in particolare, mutazioni germinali a trasmissione autosomica a carico di 6 geni (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *IL12B*, *IL12RB1*, *IRF8*), coinvolti nel *pathway* di *signaling* di IFN γ , IL12 ed IL23, citochine coinvolte specificamente nella difesa

dai micobatteri. In particolare, le mutazioni che riguardano *IFNGR1*, *IFNGR2* e *STAT1* sono responsabili dell'alterazione della risposta cellulare all'IFN- γ , mentre quelle a carico di *IL12RB1* e *IL12B* alterano direttamente il funzionamento di tale citochina. Accanto a queste forme a trasmissione autosomica, sono state descritte due forme a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, associate a mutazioni dei geni *NEMO* e *CYBB*. Tali geni sono da tempo noti quali causa di altre due immunodeficienze primitive, Displasia Ectodermica Anidrotica con immunodeficienza (EDAID) e Malattia Granulomatosa Cronica *X-linked* (CGD) (Bustamante et al., 2011). A differenza di queste ultime due immunodeficienze, le mutazioni di *NEMO* che determinano aumentata suscettibilità alle micobatteriosi interferiscono solo con la produzione da parte dei mononucleati di IL-12, CD40-indotta, mentre le mutazioni di *CYBB* (che codifica per la proteina gp91phox), coinvolgono selettivamente il *burst* respiratorio all'interno dei macrofagi e non dei neutrofili. Tali mutazioni possono quindi causare MSMD, alterando selettivamente un singolo *pathway* di *signaling* (CD40-IL-12, *NEMO*) o esclusivamente i macrofagi, nel caso della mutazione di *CYBB*.

Recentemente è stata descritta una nuova causa genetica di MSMD: la mutazione in omozigosi del gene *ISG15*, che codifica per la proteina ISG15, una molecola *ubiquitin-like* la cui sintesi è indotta dagli IFN- α e β , citochine importanti nella difesa contro i virus. Il quadro clinico associato a tale mutazione è caratterizzato da un esordio precoce delle infezioni micobatteriche, scarsamente responsive alla terapia antimicrobica, ma non da aumentata frequenza di infezioni virali. Infatti la ridotta secrezione di ISG15 da parte dei granulociti neutrofili dopo stimolazione micobatterica, determina una ridotta produzione di INF- γ prevalentemente nelle cellule *natural killer*, con conseguente aumentata suscettibilità alle micobatteriosi. Questo dimostra che il gene *ISG15* ha un suo ruolo chiave nella risposta ai micobatteri ed è invece ridondante, non rilevante nelle difese antivirali (Bogunovic et al., 2012).

L'identificazione di questi disordini genetici ha importanti implicazioni soprattutto terapeutiche. Infatti, l'identificazione precoce di questi pazienti potrebbe contribuire ad orientare la scelta della migliore opzione terapeutica possibile, tra profilassi antibiotica a lungo termine, somministrazione di IFN- γ o trapianto di midollo osseo.

Nuove varianti di SCID

I geni *RAG 1* e *RAG2* codificano per proteine essenziali per promuovere il processo di ricombinazione delle catene V(D)J del TCR e del recettore per l'antigene delle immunoglobuline. Conseguentemente, mutazioni dei geni *RAG* nell'uomo erano state associate ad una variante di SCID con fenotipo T-B-NK+, ma anche a forme "atipiche" con presenza di una quota residua di linfociti T autologhi oligoclonali, come nel caso della Sindrome di Omenn e di altre varianti atipiche di "leaky" SCID. Le mutazioni genetiche che determinano un'attività enzimatica residua nulla di *RAG 1* e *2* sono responsabili della forma classica, mentre mutazioni ipomorfiche con attività enzimatica residua sono alla base delle restanti forme (Tab. I). Tra queste, la forma descritta più di recente è la forma associata a lesioni granulomatoze. Si differenzia dalle altre SCID, per l'età di insorgenza più avanzata, (dopo il terzo anno di vita) e la bassa incidenza di infezioni pericolose *quoad vitam*. Anche l'immunofenotipo che la caratterizza tale forma è peculiare (T+B+NK+), con un numero di linfociti B e T ridotto ma non completamente assente. Altre caratteristiche immunologiche riscontrate nei pazienti affetti sono l'eosinofilia con livelli di IgE non elevati, livelli di immunoglobuline nella norma e risposta anticorpale presente; sporadicamente è stato riscontrato deficit selettivo di IgA. Tale forma di SCID si caratterizza per il peculiare

Tabella I.

Caratteristiche cliniche, genetiche e immunofenotipiche delle differenti forme di SCID associate a mutazioni dei geni *RAG 1* e *RAG2*.

Disordine	Genotipo	Immunofenotipo	Caratteristiche cliniche
SCID classica	Mutazioni con attività enzimatica residua <1%	T-B- NK+	Infezioni severe polmonari e intestinali batteriche, virali e fungine, assenti linfonodi, tonsille e adenoidi
SCID classica con trasfusione maternofetale		T+B- NK+	GVHD
Sindrome di Ommen classica	Mutazioni con attività enzimatica residua >1%	T+ B- NK+	Eritrodermia, alopecia acquisita, linfoadenomegalia e epato-splenomegalia
Sindrome di Ommen incompleta		T+ B-/ NK+	Diarrea protratta, eritrodermia/rash cutaneo e epatomegalia
SCID con espansione di cellule T γ δ		T+ B-/ NK+	Infezioni virali severe, ulcere genitali e orali, citopenia autoimmune e linfoproliferazione EBV correlata
SCID con lesioni granulomatose		T+ B+ NK+	Infiammazione granulomatosa della cute e altri tessuti, riduzione conta linfocitaria, autoimmunità

sviluppo di granulomi epitelioidi, non caseosi in differenti organi e tessuti, quali la cute, i polmoni, la lingua, linfonodi e milza (Schuetz et al., 2008). Il meccanismo immunopatogenetico alla base della formazione di tali lesioni resta a tutt'oggi sconosciuto. È possibile che rappresentino il tentativo del sistema immunitario difettivo di arginare microrganismi patogeni a bassa virulenza, che non riesce altrimenti a eliminare. È inoltre possibile che altre mutazioni in geni diversi da *RAG*, geni modificatori, possano essere implicati nella formazione di tali granulomi.

L'identificazione di forme ad insorgenza tardiva con fenotipi più lievi modifica radicalmente il paradigma delle SCID, da sempre considerate malattie molto gravi e letali, se non trattate entro il primo anno di vita. Pertanto, il sospetto di tale diagnosi va posto in quei pazienti che si presentano con lesioni granulomatose, non altrimenti spiegabili indipendentemente dall'età di esordio. Va ricordato, tuttavia, che alcuni casi con fenotipo sovrapponibile possono essere dovuti a *engraftment* materno, ovvero alla presenza di linfociti T materni che per via transplacentare raggiungono il circolo fetale (Al-Muhsen, 2010). Nei neonati sani i linfociti materni vengono rapidamente eliminati dai linfociti T immunocompetenti del ricevente, ma nei bambini immunodeficienti possono persistere a lungo per l'assenza di risposta T. Clinicamente l'*engraftment* materno va sospettato nei casi caratterizzati dalla presenza di segni clinici e laboratoristici tipici della *graft-versus-host disease*, che interessa prevalentemente la cute, l'intestino e il fegato. Recentemente, sono stati descritti due casi in cui l'*engraftment* materno ha causato rigetto del trapianto allogenico e citopenia autoimmune (Palmer et al., 2007), ma in alcuni casi può essere asintomatico. L'identificazione dei linfociti T di origine materna può essere effettuata con diverse tecniche, tra cui la tipizzazione HLA ad alta risoluzione, l'ibridazione fluorescente *in situ* ed RFLP (*restriction fragment length polymorphism*), utilizzando marcatori molecolari che riconoscono regioni variabile del DNA presenti esclusivamente nella madre.

Immunodeficienze primitive con elevati valori di IgE

Livelli elevati di IgE sono spesso riscontrati in IDP con eczema e infezioni ricorrenti, quali la Sindrome di Omenn, da mutazioni ipomorfiche in geni *RAG1*, *RAG2*, *ARTEMIS*, *ADA* e *RMRP*; la Sindrome di Wiskott-Aldrich da mutazioni del gene *WAS*; la Sindrome IPEX (immunodisregolazione, poliendocrinopatia, enteropatia, *X-Linked*) causata da mutazione del gene *FOXP3* e la Sindrome di Comel-Ne-

therton da difetto di *SPINK5* (Tab. II). Ciascuno di questi disordini presenta caratteristiche peculiari che li contraddistinguono dalle forme più note come le sindromi da Iper IgE (HIES) (Tab. III).

Tali disordini sono caratterizzati globalmente da livelli molto elevati di IgE (> 2000 UI/L), eczema grave, suscettibilità a contrarre infezioni da Stafilococco aureo o miceti, polmoniti ricorrenti con tendenza a neoformazione di pneumatocele (Yong et al., 2012) e possono essere ereditati in maniera autosomica dominante (AD) o autosomica recessiva (AR). Talora sono stati descritti casi sporadici. Non sempre è agevole differenziarle dalle forme gravi di dermatite atopica, in cui si possono riscontrare valori molto elevati di IgE sieriche, e talvolta infezioni virali o batteriche, anche perché il fenotipo clinico spesso diviene evidente nella sua complessità solo nel corso degli anni, e ciò può determinare ritardo nella diagnosi, soprattutto per i pazienti in età pediatrica o che presentano forme più attenuate di malattia. Studi recenti hanno dimostrato che mutazioni ipomorfiche nel gene *STAT3* sono responsabili della forma AD (Holland et al., 2007), caratterizzata dalla classica triade sintomatologica rappresentata da ascessi cutanei "freddi" ricorrenti da stafilococco, infezioni ricorrenti delle vie aeree, aumentata concentrazione delle IgE sieriche. Tale triade è presente nel 75% di tutti i casi di HIES AD e nell'85% dei casi nei bambini di età superiore agli 8 anni. In molti casi il *rash* neonatale è il primo segno della malattia.

Nel bambino con difetto di *STAT3*, oltre allo Stafilococco aureo, spesso meticillino-resistente, seppur con minor frequenza è possibile ritrovare infezioni da *Haemophilus influenzae* e da *Streptococcus pneumoniae*. Le infezioni broncopulmonari inoltre rappresentano fattore predisponente alla colonizzazione da agenti opportunisti quali *Pseudomonas aeruginosa* ed *Aspergillus fumigatus*, con il rischio di sviluppare aspergillosi invasiva e aspergillomi. Circa l'80% di tali soggetti sono affetti da candidiasi mucocutanea cronica; inoltre sono state descritte anche forme fungine extrapulmonari dovute ad infezione da *Cryptococcus* e *Histoplasma* (Vinh et al., 2010).

La suscettibilità alle infezioni nei pazienti affetti da HIES è dovuta ad alterazioni della funzione delle cellule Th17 per difetto della trasduzione del segnale mediato da diverse citochine, in particolare IL-6 e IL-22 (Milner et al., 2008).

Nel 2004, Renner e collaboratori hanno descritto una forma di sindrome con iper-IgE ad ereditarietà AR, con caratteristiche comuni alla forma classica, ma con un differente profilo di suscettibilità alle infezioni, spesso con complicanze neurologiche, elevata predisposizione ad autoimmunità e disordini proliferativi.

Tabella II.

Immunodeficienze primitive con aumentati livelli di IgE e manifestazioni cutanee: vecchi e nuovi fenotipi.

Disordine	Ereditarietà	Gene	Caratteristiche immunologiche	Fenotipo clinico	Numero OMIM
Sindrome di Omenn	AR	Mutazioni ipomorfiche in geni <i>RAG1/2</i> , <i>ARTEMIS</i> , <i>ADA</i> e <i>RMRP</i> , <i>IL/Ra</i> , <i>DNA ligasi IV</i> , γC , geni non noti	Aumento IgE, riduzione delle Ig sieriche, linfociti T presenti ma con ridotta eterogeneità, linfociti B normali o ridotti	Eritrodermia, eosinofilia, adenopatia, epatosplenomegalia	#603554
Sindrome di Wiskott-Aldrich	XL	<i>WAS</i>	Aumento IgA e IgE, difetto di risposta linfocitaria, ridotta risposta antigeni polisaccaridici	Microtrombocitopenia, eczema, disordini autoimmuni, eczema, infezioni virali e batteriche	#301000
Sindrome di Wiskott-Aldrich 2	AR	<i>WIPF1</i>	Riduzione linfociti B e linfociti T CD8, riduzione dell'attività NK	Eczema, trombocitopenia, infezioni ricorrenti	#614493
Sindrome di Comel-Netherton	AR	<i>SPINK5</i>	Aumento IgE, ridotti livelli di IgA, riduzione di linfociti B <i>switched</i> e non <i>switched</i>	Ittiosi, capelli bamboo, atopia, suscettibilità infezioni batteriche e virali, difetto di crescita	#256500
IPEX	XL	<i>FOXP3</i>	Difetto e/o alterata funzione di cellule T regolatorie CD4+ CD25+ FOXP3+ livelli di IgA e IgE normali/elevati	Enteropatia autoimmune, diabete mellito ad esordio precoce, eczema, disordini autoimmuni	#304790
Sindrome di Olmsted	AR	<i>TRPV3</i>	IgE e IgA elevate, riduzione IgG3, ipereosinofilia	Cheratoderma palmo-plantare, alopecia, onicodistrofia, infezioni, cutanee ricorrenti batteriche e fungine, carcinoma a cellule squamose	#614594

Tabella III.

Caratteristiche cliniche e immunologiche delle Sindromi da Iper IgE (HIES).

Disordine	Gene	Caratteristiche immunologiche	Fenotipo clinico	Numero OMIM
HIES AD	<i>STAT3</i>	Riduzione linfociti Th17; ridotta risposta anticorpale specifica; riduzione linfociti B <i>memory switched</i> e non <i>switched</i>	Dismorfismi faciali, eczema, osteoporosi e fratture, anomalie dentarie, iperestensibilità legamentosa, infezioni batteriche da <i>Staphylococcus aureus</i> (ascessi polmonari e cutanei, pneumatoceles), candidiasi	#147060
HIES AR	<i>TYK2</i>	Difetto di <i>signaling</i> indotto da citochine	Suscettibilità a batteri intracellulari (micobatteri, salmonella), funghi e virus	#611521
	<i>DOCK8</i>	Riduzione linfociti T e B e cellule NK, aumento IgE, riduzione IgM	Atopia severa, ipereosinofilia, infezioni ricorrenti, infezioni cutanee severe virali e batteriche, predisposizione al cancro	#243700

Nell'ambito di tale variante, che differisce dalla forma classica sia per modalità di trasmissione genetica sia per caratteristiche cliniche, un primo difetto genetico venne identificato nel 2006, con il riconoscimento di mutazioni del gene *TYK2* (Minegishi et al., 2006). In particolare, il paziente affetto da questa variante presentava alterazioni dei sistemi di trasduzione del segnale mediato dall'IFN α , IL-6, IL-10, IL-12 e IL23, con conseguente malfunzionamento dei meccanismi di immunità innata ed adattiva. Il difetto di *TYK2* rimane comunque una forma molto rara, le cui caratteristiche cliniche sono peraltro controverse, come dimostrato dalla descrizione di un secondo caso, con presentazione clinica assai diversa, caratterizzata da infezione disseminata da BCG, zoster ricorrente e neurobrucellosi, in assenza di livelli elevati di IgE (Kilic et al., 2012). D'altra parte, molti casi di sindrome con iper-IgE a trasmissione autosomica-recessiva

sono stati ascritti ad alterazioni del gene *DOCK8*, che codifica per una proteina coinvolta nella regolazione dello citoscheletro (Zhang et al., 2009). I pazienti con difetto di *DOCK8* soffrono di infezioni virali gravi, che colpiscono soprattutto la cute (HPV, verruche) e che sono ad elevato rischio di degenerazione maligna. Inoltre, fa parte della sindrome una grave suscettibilità a manifestazioni allergiche, con associati livelli elevati di IgE.

Recentemente è stato descritto un paziente affetto da sindrome di Olmsted da difetto del gene *TRPV3*, caratterizzato da lesioni ipercheratosiche periorificali e cheratoderma palmo-plantare associato ad un particolare fenotipo immunologico con elevati valori di IgE, ipereosinofilia ricorrente, frequenti infezioni cutanee da batteri e funghi, in particolare da *Candida albicans*, aumento di IgA, con IgG3 tendenzialmente ridotte. Il quadro suggerisce un ruolo primario del

gene, espresso in cheratinociti e cellule di Langherans cutanee, nella risposta immune (Danso-Abeam et al., 2013).

Immunodeficienze associate ad alterazioni cutanee

Anche specifiche anomalie a carico della cute e degli annessi cutanei, quali secchezza cutanea e fragilità dei capelli, anomalie ungueali e anomalie della dentizione, possono rappresentare un campanello d'allarme di immunodeficienza. Le principali sindromi associate ad anomalie di cute ed annessi cutanei sono la displasia ectodermica anidrotica con immunodeficit, la Sindrome *Nude/SCID*, la Sindrome autoimmune poliendocrina di tipo 1 (APS1 o APECED – *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*), la Sindrome di Chediak-Higashi.

La displasia ectodermica (ED) comprende un vasto e complesso gruppo di patologie (Priolo et al., 2000) caratterizzate da un difetto di sviluppo di due o più strutture originate dall'ectoderma (OMIM_34500). Attualmente, sono note oltre 190 forme di ED, con un'incidenza stimata intorno a 7 casi ogni 10000 nati vivi. Possono presentarsi sia come forme sporadiche sia come malattie ereditate secondo le diverse modalità di trasmissione mendeliana, AD, AR, *X-linked* dominante o recessiva (Tab. IV). Sono caratterizzate da anomalie di capelli, unghie e ghiandole sudoripare ed in alcuni casi possono essere associate ad alterazioni in altri organi e sistemi e a ritardo mentale (Itin et al., 2004; Priolo et al., 2000). L'epidermide è secca, sottile ed ipopigmentata con ipercheratosi ed eczemi. Possono essere presenti note dismorfiche, quali fronte pronunciata, labbra spesse, gonfie e sporgenti. I capelli sono generalmente biondi, con frequenti ipotricosi e segni di alopecia totale o parziale. Anomalie ungueali possono includere distrofia, ipertrofia e difetti di cheratinizzazione. Vi può essere oligodontia, anodontia o denti di forma conica. L'ipoplasia delle ghiandole sudoripare può determinare intolleranza al calore e ipertermia. L'assenza di ghiandole mucose nel tratto respiratorio e gastrointestinale può causare infezioni frequenti (Kupietzky et al., 1995). La displasia ectodermica anidrotica rappresenta la forma più comune (Itin et al., 2004; Kupietzky et al., 1995) con frequenza nella popolazione di 1:100.000. Tale sindrome può essere trasmessa come tratto recessivo legato al cromosoma X (Kupietzky et al., 1995), autosomico dominante ed autosomico recessivo (Priolo et al., 2000) ed è causata da mutazioni in una delle molecole coinvolte nel *pathway* dell'ectodisplasina (EDA, OMIM_224900). Mutazioni a carico di molecole coinvolte nel *pathway* dell'NF-κB e in particolare a carico del gene *NEMO* (NF-κB

Essential Modulator), sono responsabili di forme di displasia ectodermica con immunodeficienza (Fig. 1), anche se alcune mutazioni di *NEMO* sono responsabili di immunodeficienze diverse come la Sindrome da Iper-IgM tipo 6. La Displasia Ectodermica Ipoidrotica con Immunodeficit (HED-ID) è un'immunodeficienza ben codificata, nella quale le anomalie della cute, degli annessi cutanei e dei denti, tipiche delle displasie ipoidrotiche, si associano ad una compromissione del sistema immunitario cellulare ed umorale con aumentata suscettibilità alle infezioni. Le mutazioni di *NEMO* sono responsabili di un'alterazione del segnale indotto dai TLR, che si manifesta con la mancata produzione di IL-6 in risposta alla stimolazione cellulare con agonisti dei TLR *in vitro* e con un'aumentata suscettibilità ad infezioni invasive da batteri piogeni *in vivo*. I valori di IgG, in particolare di IgG2, sono ridotti, occasionalmente anche quelli di IgA, IgM ed IgE. È spesso presente anche un'iper-IgD. Il difetto della produzione di anticorpi contro antigeni specifici è una caratteristica peculiare dell'XL-HED-ID. I pazienti mantengono bassi titoli di anticorpi anti-pneumococchi e presentano trascurabili livelli di isoemoagglutine. Anche la produzione di anticorpi contro antigeni proteici valutata come risposta alla vaccinazione con tossoide tetanico e difterico è in genere bassa.

L'età media alla diagnosi è di 4 mesi. I pazienti affetti da HED-ID sviluppano sin dai primi mesi di vita episodi ricorrenti di polmoniti, sepsi, ascessi cutanei e dei tessuti profondi, infezioni intestinali, encefaliti, meningiti, sinusiti e osteomieliti. Le infezioni sono sostenute prevalentemente da batteri piogeni come *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae*. Sono possibili anche infezioni da micobatteri non tubercolari, soprattutto *Mycobacterium avium* intracellulare, che si manifestano con celluliti, linfadeniti, osteomieliti, polmoniti e forme disseminate. Meno frequenti sono le infezioni virali che però possono essere molto severe (encefaliti da virus dell'herpes simplex, gravi gastroenteriti da adenovirus, sepsi da citomegalovirus). Infezioni da germi opportunistici (polmoniti da *Pneumocystis jirovecii* e candidosi orali) si verificano nel 10% dei pazienti.

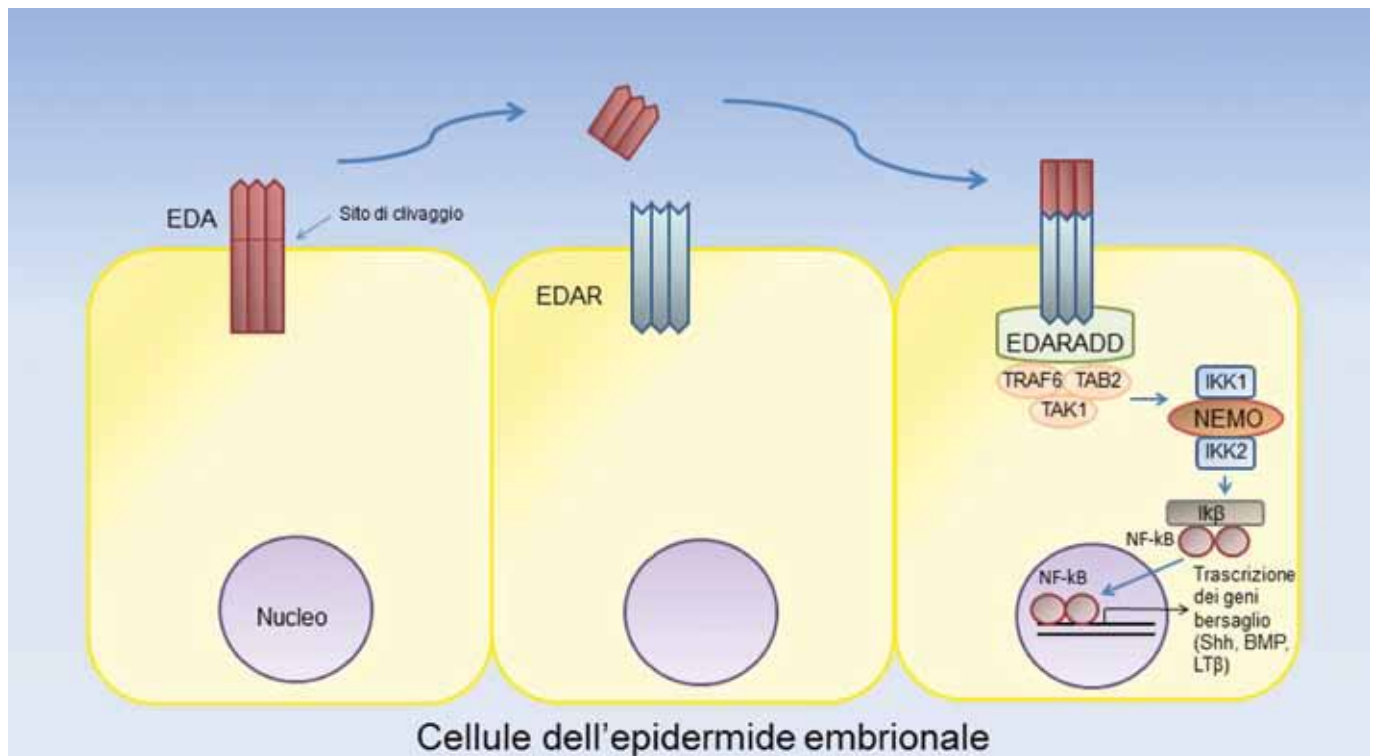
Patologie autoimmunitarie e infiammatorie sono descritte nel 25% dei pazienti, come la malattia infiammatoria intestinale, anemie emolitiche autoimmuni e artriti croniche. La manifestazione più frequente è una colite infiammatoria, detta *NEMO colitis*, che in genere si presenta precocemente nell'infanzia con diarrea intrattabile e distrofia.

La prognosi è infausta. Le infezioni ricorrenti conducono a frequenti ospedalizzazioni e allo sviluppo di complicanze gravi. In particolare, le

Tabella IV.

Displasie Ectodermiche Ipoidrotiche.

Disordine	Localizzazione cromosomica	Gene	Trasmissione	Numero OMIM
Displasia Ectodermica Ipoidrotica 1 (XHED)	Xq12-q13.1	<i>EDA</i>	XL-R	#305100
Displasia Ectodermica Ipoidrotica 10A, Hair/Nail Type (ECTD10A)	2q11-q13	<i>EDAR</i>	AD	#129490
Displasia Ectodermica Ipoidrotica 10B, Hair/Tooth Type (ECTD10B)	2q11-q13	<i>EDAR</i>	AR	#224900
Displasia Ectodermica Ipoidrotica 11A, Hair/Tooth Type (ECTD11A)	1q42.2-q43	<i>EDARADD</i>	AD	#614940
Displasia Ectodermica Ipoidrotica 11B, Hair/Tooth Type (ECTD11B)	1q42.2-q43	<i>EDARADD</i>	AR	#614941
Displasia Ectodermica Ipoidrotica, con Immunodeficienza (HED-ID)	Xq28	<i>NEMO</i>	XL-R	#300291
Displasia Ectodermica Ipoidrotica con Immunodeficienza, Osteopetrosi e Linfedema (OL-EDA-ID)	Xq28	<i>NEMO</i>	XL-R	#300301
Displasia Ectodermica Anidrotica, con difetto T cellulare	14q13	<i>NFKBIA</i>	AD	#612132

**Figura 1.**

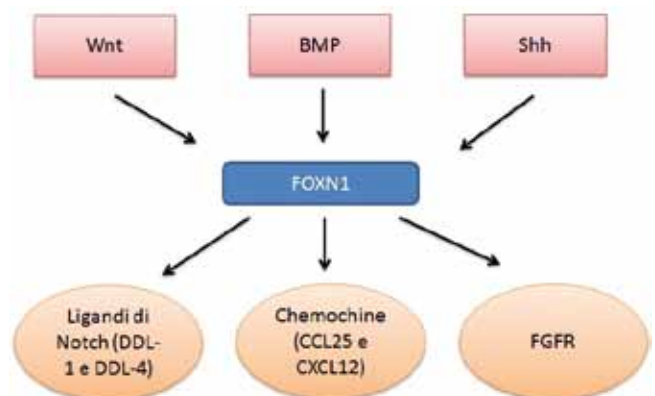
Pathway dell'ectodisplasina (EDA).

Il clivaggio di EDA dà origine ad una forma secreta in grado di interagire con il suo recettore. Il *signaling* prende origine dall'interazione sulla superficie delle cellule ectodermiche tra l'EDA e il suo recettore EDAR. Il legame EDA-EDAR provoca un riarrangiamento dei domini citosplasmatici C-terminali del recettore, che recluta l'adattatore EDAR-associated death domain protein (EDARADD) ed altri elementi di trasduzione intracellulari, come TRAF6, TAB2 e TAK1. Questi a loro volta reclutano ed attivano l'*NF-κB Essential Modulator* (NEMO) che, insieme alle chinasi di IκB 1 e 2 (IKK1 e IKK2), forma un complesso che fosforila l'IκBα, inviandolo alla ubiquitinizzazione e, quindi, alla degradazione proteasomica. L'*NF-κB*, privo così del suo inibitore, può migrare nel nucleo, dove stimola la trascrizione di geni bersaglio, come Shh, BMP, LTβ e madcam1, importanti per la morfogenesi di cute e annessi cutanei.

infezioni dell'apparato respiratorio possono determinare l'insorgenza di bronchiectasie e malattia polmonare cronica. La patologia infettiva ed infiammatoria intestinale può portare diarrea intrattabile e grave deficit della crescita corporea. La mortalità infantile è del 50%.

La sindrome *Nude/SCID* umana è una grave immunodeficienza combinata con predominante compromissione delle cellule T, caratterizzata da alopecia congenita, estesa a ciglia e sopracciglia e distrofia ungueale ereditata come disordine autosomico recessivo (Pignata et al., 1996). Tale sindrome è causata da mutazioni nel gene *FOXP1* situato sul cromosoma 17, che anche nell'uomo codifica per il fattore di trascrizione *winged-helix* espresso selettivamente nelle cellule epiteliali della pelle e del timo, dove regola l'equilibrio tra crescita e differenziazione (Fig. 2). Dal punto di vista immunologico, i pazienti mostrano un difetto T selettivo testimoniato dall'assenza di risposta proliferativa associata ad un grave blocco nel differenziamento delle cellule T. In particolare, il fenotipo immunologico è caratterizzato da una drastica riduzione delle cellule CD3+, CD4+, CD8+ e dall'assenza di cellule *naive* CD4+CD45RA+. È interessante notare che in tutti i pazienti descritti i linfociti B ed NK sono in numero normale. *FOXP1* nell'uomo svolge un ruolo cruciale negli stadi precoci dell'ontogenesi T cellulare prenatale. Tuttavia, l'identificazione di un limitato numero di cellule CD8+ suggerisce un'origine extratimica di tali cellule ed implica l'esistenza di un meccanismo di linfopoiesi *FOXP1*-indipendente. Studi su modelli animali documentano l'esistenza di cellule T in grado di differenziare in siti extratimici, quali fegato e intestino. L'importanza di *FOXP1* nello sviluppo di

cute ed annessi è suggerita dall'evidenza in soggetti eterozigoti di alterazioni riscontrate a livello dei peli e delle unghie (Auricchio et al., 2005). La più frequente alterazione fenotipica delle unghie è la

**Figura 2.**

Geni che regolano e che sono regolati da FOXN1.

L'espressione di *FOXP1* è regolata dal segnale mediato dalle *proteine wingless* (Wnt), *sonic hedgehog* (Shh) e *bone morphogenetic protein* (BMP). I geni regolati da *FOXP1* includono i ligandi di Notch, *Delta like ligand* (DLL)-1 e DLL-4, le chemochine CCL25 e CXCL12 ed il *fibroblast growth factor receptor* (FGFR).

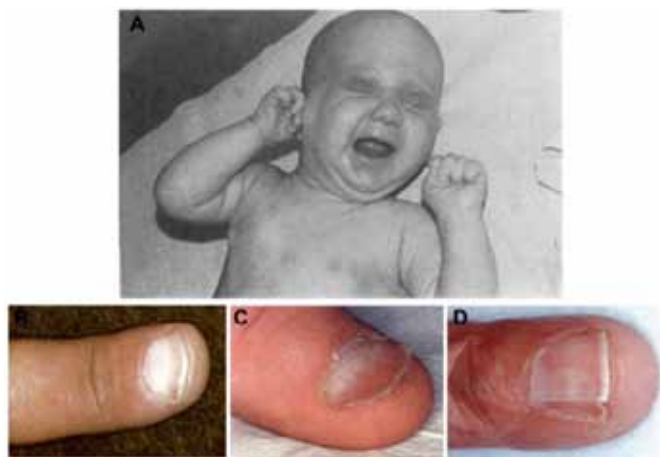


Figura 3. Caratteristiche cutanee del fenotipo umano Nude/SCID. A Alopecia. Pattern di distrofia ungueale: B leuconichia, C coilonichia e D distrofia canaliforme.

coilonichia (“unghia a cucchiaio”), caratterizzata da una superficie concava e dalle estremità del letto ungueale rialzate, associate ad un notevole assottigliamento del letto ungueale stesso. Alterazioni meno frequenti, sono la distrofia canaliforme e la scanalatura trasversale delle unghie (*Beau line*). L'alterazione fenotipica più specifica è la leuconichia, caratterizzata da un assetto tipicamente arciforme somigliante ad una mezza luna che coinvolge la parte prossimale del letto ungueale (Auricchio et al., 2005) (Fig. 3).

La candidiasi persistente

Dal punto di vista clinico, le alterazioni del sistema immunitario sono state da sempre associate ad aumentata suscettibilità dei pazienti affetti da IDP a contrarre infezioni gravi, non selettive, frequentemente a localizzazione multipla e talvolta sostenute da germi opportunistici o non comuni. Tra queste un ruolo di primo piano è stato rappresentato dalle infezioni da miceti e, tra questi, da *Candida*. In particolare, *Candida albicans*, un micete commensale facente parte della normale flora del nostro organismo, rappresenta il microrganismo opportunistico più frequentemente responsabile nei soggetti con IDP sia di infezioni ricorrenti e persistenti a carico di cute e mucose, la cosiddetta candidiasi mucocutanea persistente (CMC), che di infezioni sistemiche invasive spesso fatali.

Pertanto la CMC, una volta escluse le più frequenti condizioni sottese all'aumentata suscettibilità alla candida (diabete mellito, trattamenti antibiotici prolungati e immunodepressione secondaria a trattamenti chemioterapici e steroidei, infezione da HIV) deve essere considerata un importante campanello di allarme di immunodeficienza.

Negli ultimi tempi, la CMC è stata oggetto di notevole interesse scientifico, che ha portato alla identificazione di numerose e distinte alterazioni molecolari associate. In particolare un ruolo patogeneticamente rilevante sembra rivestito dell'alterazione della risposta immunitaria mediata dai linfociti Th17 e dalle interleuchine 17 e 22 da essi prodotte, cruciali nella difesa mucocutanea contro le diverse specie di *Candida*.

Nel 2011 Puel e collaboratori hanno identificato due difetti genetici responsabili di CMC isolata, in assenza di altre infezioni o manifestazioni autoimmuni, il deficit di IL-17F a trasmissione autosomica dominante e il deficit della catena α del recettore per l'IL-17 (IL17RA), a trasmissione autosomico-recessiva (Puel et al., 2011). Contem-

poraneamente un altro gruppo (Van de Veerdonk et al., 2011) ha evidenziato una terza anomalia genetica, trasmessa come carattere AD, a carico del gene *STAT1*, la cui manifestazione clinica più caratteristica è appunto la CMC. Differentemente dalla forma AR associata ad aumentata suscettibilità alle micobatteriosi e alle infezioni virali, questa mutazione ha un effetto *gain of function* della proteina. Tale effetto si traduce in un'aumentata attivazione di STAT1 a livello nucleare con conseguente *shift* della risposta immunitaria verso la produzione di citochine Th17-inibenti (Liu et al., 2011). Tali evidenze sottolineano ulteriormente l'importanza della IL-17 nella difesa contro *Candida albicans*. Inoltre, sono state recentemente identificate mutazioni in omozigosi nei geni codificanti per le molecole DECTIN1 o *C-type lectin associated 7 member A* (CLEC7A) e *caspase recruitment domain-containing protein 9* (CARD9) che sottendono un fenotipo clinico sovrapponibile alle precedenti forme essendo associate a una maggiore suscettibilità alla CMC in bambini altrimenti sani (Ferwerda et al., 2009; LeibundGut-Landmann et al., 2007). DECTIN1 è una proteina localizzata sulla superficie cellulare di macrofagi, cellule dendritiche e neutrofili dove, tramite la formazione della cosiddetta sinapsi fagocitica in seguito al contatto con il micete, è coinvolta nel riconoscimento della *Candida* (Goodridge et al., 2011). La stimolazione di DECTIN1 determina l'attivazione di un *pathway* di *signaling* intracellulare nel quale è coinvolta la proteina CARD9, con sintesi di una serie di chemochine e citochine (TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10) induttrici della risposta immunitaria antifungina Th17 (LeibundGut-Landmann et al., 2007) (Fig. 4). La CMC oltre che isolata, può manifestarsi nel contesto di altre immunodeficienze ben definite sia dal punto di vista clinico che genetico e del

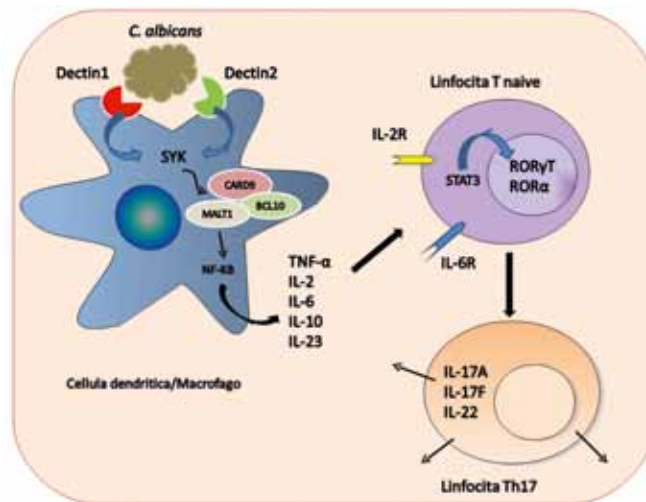


Figura 4. Pathways di *signaling* coinvolti nel riconoscimento di *Candida albicans* e nello sviluppo dei linfociti Th17.

Il legame della *Candida* ai recettori DECTIN1 e DECTIN2 presenti sulla superficie cellulare delle cellule dendritiche attiva una cascata intracellulare che coinvolge alcune proteine, tra cui le proteine Syk, CARD9, BCL10, MALT1, come illustrato in figura. Tali proteine formano un complesso che determina l'attivazione dei fattori di trascrizione, tra cui NF- κ B, che svolge un ruolo principale nella induzione della sintesi di citochine (IL-6, IL-2, TNF α , IL-10, IL-23) coinvolte nella differenziazione dei linfociti T *naive* in linfociti Th17. Il differenziamento cellulare richiede l'attivazione del fattore di trascrizione STAT3, che induce l'espressione di ROR γ T e ROR α . I linfociti Th17 esplicano la loro funzione attraverso la produzione di IL-17F, IL-17A e IL-23.

Tabella V.

Immunodeficienze primitive associate a candidiasi mucocutanea cronica.

Disordine	Ereditarietà	Difetto genetico	Quadro clinico
SCID	AD, AR, X-LINKED	<i>IL2RG</i> , X-linked; <i>JAK3</i> , AR; <i>IL7Rα</i> , AR; <i>CD3δ</i> , AR; <i>CD3ε</i> , AR; <i>RAG1</i> , AR; <i>RAG2</i> , AR; <i>ARTEMIS</i> , AR; <i>CD45</i> , AR	Infezioni batteriche, virali, fungine severe e ricorrenti, arresto di crescita, dermatite eczematosa
APECED	AR	<i>AIRE</i>	CMC, ipoparatiroidismo, morbo di Addison, autoimmunità multipla
AD-HIES	AD	<i>STAT3</i>	Alti livelli di IgE, polmoniti ricorrenti con pneumatoceci, alterazioni scheletriche, note dismorfiche
Deficit di DOCK8	AR	<i>DOCK8</i>	
Deficit di TYK2	AR	<i>TYK2</i>	
Deficit di IL-12 e IL-13	AR	<i>IL12B</i> ; <i>IL12RB1</i> ; <i>IL13</i>	Suscettibilità alle infezioni da micobatteri e Salmonella
Deficit di IL-17F e IL-17RA	AD, AR	<i>IL17F</i> , AD; <i>IL17RA</i> , AR	CMC
Deficit di DECTIN1	AR	<i>DECTIN1</i>	CMC
Deficit di CARD9	AR	<i>CARD9</i>	CMC
GOF di STAT1	AD	<i>STAT1</i>	CMC

CMC: candidiasi mucocutanea cronica; GOF: *gain of function*

meccanismo molecolare sotteso (Tab. V). L'associazione della CMC con poliendocrinopatia autoimmune, alopecia e distrofia ectodermica è suggestiva della sindrome APECED, caratterizzata da mutazioni a carico del gene *AIRE*. In questa rara sindrome a trasmissione AR, la CMC fa parte della classica triade di esordio insieme con l'ipoparatiroidismo e l'insufficienza corticosurrenalica. Studi recenti hanno evidenziato nel siero dei pazienti affetti autoanticorpi diretti contro le IL-17A e IL-17F, principali citochine coinvolte nel differenziamento dei linfociti Th17 (Kisand et al., 2010). La conseguente alterazione della risposta immune Th17-mediata può giustificare la CMC nella sindrome APECED.

Inoltre non va dimenticato che mutazioni a carico del gene *STAT3* sottendono la sindrome da Iper IgE, immunodeficienza in cui la CMC si associa ad alti livelli di IgE (>2000 U/L), polmoniti ricorrenti complicate da pneumatoceci, ascessi, anomalie scheletriche e note dismorfiche. Infine, proprio in considerazione della cruciale funzione dei linfociti Th-17 a livello della cute e delle mucose, anche i pazienti affetti da immunodeficienze caratterizzate da un'importante compromissione del compartimento T cellulare, come ad es. SCID e Sindrome da delezione della regione q11 del cromosoma 22 (del22q11) tendono a presentare una maggiore frequenza di candidiasi orale e mucosale (Conti et al.,

2010). È fondamentale, quindi, considerare e tenere sempre alto il sospetto anche per le forme classiche di immunodeficienza.

Conclusioni

Grazie all'identificazione di nuovi fenotipi e all'utilizzo di tecniche di diagnostica molecolare d'avanguardia, il campo delle immunodeficienze ha subito una notevole e rapida evoluzione. Basti pensare che dall'ultima e recente classificazione dell'Unione Internazionale delle Società di Immunologia (IUIS), pubblicata alla fine dell'anno 2011, sono state descritte in letteratura altre 19 immunodeficienze di cui è stata identificato il gene causativo (Parvaneh et al., 2013).

L'identificazione di fenotipi nuovi, caratterizzati da infezioni selettive in bambini altrimenti sani, esordio tardivo, autoimmunità, lesioni granulomatose, ha notevolmente ampliato il *range* dei segni clinici di presentazione e radicalmente modificato il paradigma di immunodeficienza primitiva. È necessario quindi valorizzare il fenotipo clinico per elaborare algoritmi diagnostici accessibili anche ai non specialisti del settore, per favorire diagnosi precoce e trattamento appropriato.

Box di orientamento

Cosa sapevamo prima

Le immunodeficienze primitive sono disordini immunologici severi ad esordio precoce spesso fatali nei primi anni di vita. Infezioni ricorrenti a decorso severo, sostenute da germi rari e scarsamente responsive al trattamento antibiotico sono la caratteristica clinica principale dei pazienti affetti da IDP. Un sistema immunitario difettivo non è in grado di riconoscere antigeni "Self", determinando quadri di autoimmunità

Cosa sappiamo adesso

I quadri di presentazione delle IDP si sono ampiamente diversificati, includendo molte forme ad esordio tardivo e con fenotipo clinico "mild". Infezioni ricorrenti e persistenti da germi comuni, es. *Candida spp.*, e sostenute selettivamente da un singolo agente possono rappresentare una spia di immunodeficienza. L'identificazione di nuovi difetti genetici per le IDP note e di nuovi fenotipi clinici di IDP ha ampliato il numero dei campanelli di allarme

Per la pratica clinica

Bisogna porre grande attenzione ai quadri clinici caratterizzati da infezioni singole persistenti o ricorrenti sostenute dallo stesso patogeno, lesioni granulomatose, alterazioni cutanee e manifestazioni autoimmuni multiple, non altrimenti spiegabili. I bambini che presentano i campanelli d'allarme discussi in questa revisione, richiedono una valutazione immunologica, sia a livello funzionale che molecolare nel fondato sospetto di immunodeficienza

Bibliografia

- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL 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; E-pub.
- ** Ultima e aggiornata classificazione delle diverse forme di IDP.
- Al-Muhsen SZ. *Delayed presentation of severe combined immunodeficiency due to prolonged maternal T cell engraftment*. Ann Saudi Med 2010;30:239-42.
- Auricchio L, Adriani M, Frank J et al. *Nail dystrophy associated with a heterozygous mutation of the Nude/SCID human FOXP1 (WHN) gene*. Arch Dermatol 2005;141:647-8.
- Bogunovic D, Byun M, Durfee LA et al. *Mycobacterial disease and impaired IFN-gamma immunity in humans with inherited ISG15 deficiency*. Science 2012;337:1684-88.
- ** Descrizione di un nuovo difetto genetico che sottende l'aumentata suscettibilità alle infezioni da micobatteri.
- Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E et al. *Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases*. Current Opinion in Immunology 2008;20:39-48.
- Bustamante J, Picard C, Boisson-Dupuis S et al. *Genetic lessons learned from X-linked Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases*. Ann N Y Acad Sci 2011;1246:92-101.
- Conti HR, Gaffen SL. *Host responses to Candida albicans: Th17 cells and mucosal candidiasis*. Microbes Infect 2010;12:518-27.
- Danso-Abeam D, Zhang J, Dooley J et al. *Olmsted syndrome: exploration of the immunological phenotype*. Orphanet J Rare Dis 2013;8:79.
- Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS et al. *Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections*. N Engl J Med 2009;361:1760-7.
- Goodridge HS, Reyes CN, Becker CA et al. *Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a "phagocytic synapse"*. Nature 2011;472:471-5.
- Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ et al. *STAT3 Mutations in the Hyper-IgE Syndrome*. N Engl J Med 2007;357:1608-19.
- Itin PH, Fistarol SK. *Ectodermal dysplasias*. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2004;131C:45-51.
- Kilic SS, Hacimustafaoglu M, Boisson-Dupuis S et al. *A patient with tyrosine kinase 2 deficiency without hyper-IgE syndrome*. J Pediatr 2012;160:1055-7. Erratum in: J Pediatr 2013;162:658.
- Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT et al. *Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines*. J Exp Med 2010;207:299-308.
- Kupietzky A, Houtp M. *Hypohidrotic ectodermal dysplasia: characteristics and treatment*. Quintessence Int 1995;26:285-91.
- LeibundGut-Landmann S, Gross O, Robinson MJ et al. *Syk- and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17*. Nat Immunol 2007;8:630-8.
- Liu L, Okada S, Kong XF et al. *Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis*. J Exp Med 2011;208:1635-48.
- Milner JD, Brenchley JM, Laurence A et al. *Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome*. Nature 2008;452:773-6.
- Minegishi Y, Saito M, Morio T et al. *Human Tyrosine Kinase 2 Deficiency Reveals Its Requisite Roles in Multiple Cytokine Signals Involved in Innate and Acquired Immunity*. Immunity 2006;25:745-55.
- Palmer K, Green TD, Roberts JL et al. *Unusual clinical and immunologic manifestations of transplacentally acquired maternal T cells in severe combined immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:423-8.
- Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD et al. *Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story*. J Allergy Clin Immunol 2013;131:314-24.
- ** Interessante revisione delle nuove forme di IDP identificate nel corso dell'anno 2012.
- Pignata C, Fiore M, Guzzetta V et al. *Congenital alopecia and nail dystrophy associated with severe functional T-cell immunodeficiency in two sibs*. Am J Med Genet 1996;65:167-70.
- Priolo M, Silengo M, Lerone M et al. *Ectodermal dysplasias: not only 'skin' deep*. Clin Genet 2000;58:415-30.
- Puel A, Cypowij S, Bustamante J et al. *Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity*. Science 2011;332:65-8.
- ** Eccellente revisione delle diverse forme di immunodeficienza caratterizzate da CMC e sul ruolo dei linfociti Th17 e dell'IL-17 nella difesa immunitaria contro tali germi.
- Saunders BM, Britton WJ. *Life and death in the granuloma: immunopathology of tuberculosis*. Immunol Cell Biol 2007;85:103-11.
- Schuetz C, Huck K, Gudowius S et al. *An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas*. N Engl J Med 2008;8:2030-8.
- **Descrizione di un nuovo fenotipo clinico con lesioni granulomatose associate a mutazioni ipomorfe dei geni RAG.
- Van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A et al. *STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis*. N Engl J Med 2011;365:54-61.
- Vinh DC, Sugui JA, Hsu AP et al. *Invasive fungal disease in autosomal-dominant hyper-IgE syndrome*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1389-90.
- Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR et al. *An update on the hyper-IgE syndromes*. Arthritis Res Ther 2012;14:228.
- Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT et al. *Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations*. N Engl J Med. 2009;361:2046-55.
- ** Descrizione di una nuova forma di immunodeficienza primitiva con iper-IgE dovuta a mutazioni del gene DOCK8.

Corrispondenza

Claudio Pignata, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali – Sezione di Pediatria, Unità Operativa Complessa di Immunologia pediatrica, Università degli Studi "Federico II", Via Sergio Pansini, 5 – 80131 Napoli. Tel.: +39 081 7464340. Fax: +39 081 5451278. E-mail: pignata@unina.it