

# Immunodeficienza e autoimmunità

ANDREA TADDIO, ERICA VALENCIC, FRANCESCA MASCHIO, ALBERTO TOMMASINI

Laboratorio della Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

*L'immunologia è diventata una materia molto più ricca e complessa dell'ematologia, da cui ha tratto origine. Conosciamo e non conosciamo abbastanza viali, vicoli, sentieri, percorsi del traffico dei messaggeri del riconoscimento antigenico e dei messaggeri della risposta flogistica. La genetica, le malattie e la vecchiaia producono errori segnalatici, ingorghi, incidenti, immunodeficienze e autoimmunità.*

**G**li ultimi cinquant'anni hanno visto enormi progressi nello studio dell'immunologia e soprattutto in quello delle immunodeficienze.

Prima del 1952, quando infezioni serie e recidivanti colpivano un soggetto, venivano generalmente attribuite ad agenti infettivi particolarmente virulenti piuttosto che a un'alta suscettibilità individuale alle infezioni.

Il colonnello Ogden Bruton, pediatra dell'esercito statunitense, descrisse nel 1952 il primo caso di agammaglobulinemia in un maschietto di otto anni che da lungo tempo soffriva di ripetuti e gravi episodi di infezioni da piogeni: sepsi e polmoniti pneumococciche si alternavano a otiti medie purulente e artriti settiche. Uno studio elettroforetico dimostrò l'assenza del picco gamma-globulinico. Il trattamento sostitutivo con gammaglobuline migliorò nettamente la sintomatologia, tanto da consentire al bambino un normale accrescimento negli anni successivi. Quella di Bruton fu anche la prima descrizione di un caso di immunodeficienza e segnò una svolta decisiva nella comprensione del ruolo biologico e clinico delle immunoglobuline, considerato che "... prima delle os-

## IMMUNODEFICIENCY AND AUTOIMMUNITY

(*Medico e Bambino* 2005;24:653-658)

### Key words

Autoimmunity, Immunodeficiency, APECED, IPEX

### Summary

*The recent identification of the genes involved in many primary immunodeficiency disorders has led to a significant increase in our understanding of the pathogenesis of these defects. Many of these disorders share common features, such as recurrent infections, chronic inflammation, and autoimmunity. The two main immunodeficiencies presenting with immunodeficiency and autoimmunity are: APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis and Ectodermal Dystrophy) and IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome). APECED is an autosomal-recessive syndrome caused by mutations in the autoimmune regulator gene AIRE and defined by two of the following conditions: chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, or Addison's disease. Other autoimmune conditions may be associated, such as hypothyroidism, hypogonadism, insulin dependent diabetes mellitus, chronic active hepatitis, pernicious anemia, alopecia and ectodermal dysplasia. IPEX is caused by mutations in FOXP3 gene and it is one of a group of clinical syndromes that present with multisystemic autoimmune disease suggesting a phenotype of immune dysregulation.*

servazioni di Bruton scienziati autorevoli dubitavano che gli anticorpi avessero qualcosa a che vedere con la difesa alle infezioni"<sup>1</sup>.

Solo negli anni successivi si identificò in maniera più chiara il ruolo delle immunoglobuline nella difesa immunologica (capacità di neutralizzare le tossine batteriche, di impedire la penetrazione dei virus nelle cellule, di attivare il sistema del complemen-

to e di facilitare la fagocitosi di antigeni esogeni). Nei dieci anni che seguirono la scoperta di Bruton, molti altri difetti immuni furono riconosciuti sulla base delle loro caratteristiche cliniche e delle loro modalità di trasmissione ereditaria. Una di queste deve il proprio nome a Wiskott e ad Aldrich<sup>2</sup> che, in tempi diversi, rispettivamente nel 1934 e nel 1954, furono i primi a descrivere bambini affetti da

## Problemi non correnti

una sindrome congenita, caratterizzata da emorragie neonatali, eczema e porpora (indicata poi come sindrome di Wiskott-Aldrich).

Nel decennio dal 1961 al 1972, il ruolo del timo nella funzione del sistema immune cominciò ad essere chiarito in modelli animali<sup>3</sup>. Negli stessi anni Angelo DiGeorge aveva osservato che, i bambini che morivano con ipoparatiroidismo congenito non avevano tessuto timico all'autopsia e che qualora venissero trattati per l'ipoparatiroidismo, morivano comunque a causa di infezioni opportunistiche, nonostante normali livelli di immunoglobuline. Queste scoperte e osservazioni portarono al concetto della divisione delle funzioni del sistema immune in due grandi compartimenti, con l'agammaglobulinemia di Bruton come esempio di un deficit puro di anticorpi e la sindrome di DiGeorge come esempio di un deficit puro dell'immunità cellulare.

Nel 1973, una commissione della World Health Organisation (WHO) stilò la prima classificazione delle sindromi da immunodeficienza congenita. Fino a questo punto si è guardato alle immunodeficienze soprattutto come a condizioni di difettosa risposta a microrganismi patogeni. Solo negli ultimi anni si è cominciato ad allargare lo spettro dei difetti immuni, includendo forme caratterizzate da alterazioni complesse della risposta immunitaria, con difetto e iperreattività allergica o autoimmune oltre che un variabile livello di immunodeficienza. Queste forme sono state recentemente ricondotte a un difettoso funzionamento dei meccanismi di tolleranza immune e hanno fornito per la prima volta la chiave molecolare dei meccanismi della tolleranza stessa.

Le due sindromi in causa sono: l'APECED (*Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy*), in cui sembra essere interessata prevalentemente la tolleranza centrale, e l'IPEX (*Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome*), in cui sembra essere interessata prevalentemente la tolleranza periferica.

### Box 1 - DUE FRATELLI

**Sabrina** è una bambina alla quale, a 11 mesi di vita, venne fatta diagnosi di micosi orali e genitale. A 13 mesi routinari esami di laboratorio misero in evidenza una iperammaglobulinemia, un aumento degli indici di flogosi e un aumento delle transaminasi con positività, in seguito dimostrata, degli anticorpi anti-LKM.

Fu così posta diagnosi di epatite autoimmune di tipo II.

In seguito la bambina presentò morbo di Addison con anticorpi anti-surrene, una tiroidite autoimmune e una nefrite interstiziale con tubulopatia simil-Fanconi.

Una più chiara visione d'insieme venne fornita dalla valutazione di **Giuseppe**, il fratello di Sabrina, che dall'età di 8 anni aveva presentato, in tempi diversi, il morbo di Addison, un ipoparatiroidismo, una tiroidite e una ipofisite con difetto di GH.

Lo studio genetico confermò il sospetto di APECED in entrambi i fratelli.

### APECED

L'APECED, inizialmente conosciuta come sindrome poliendocrina autoimmune (APS di tipo 1 o sindrome di Whitaker)<sup>4</sup>, è una malattia autosomica recessiva, causata dalla mutazione del gene *AIRE* (*Autoimmune Regulator*), coinvolto nel processo di educazione timica linfocitaria (*Box 1*). Questo gene codifica per un fattore trascrizionale espresso prevalentemente dalle cellule epiteliali midollari timiche in cui regola l'espressione di antigeni self-tessutali (ad esempio, insulina, antigeni tiroidei, antigeni surrenalici, antigeni intestinali ecc.), verso cui è necessario stabilire una tolleranza immunologica. Una mutazione a questo livello determina un difetto nella maturazione dei linfociti T verso alcuni antigeni periferici, con la conseguente aumentata suscettibilità a manifestazioni autoimmuni nei confronti degli organi che contengono poli-antigeni.

La sindrome caratteristicamente si presenta con la classica triade: candidiasi, ipoparatiroidismo e morbo di Addison, in genere in questo ordine di apparizione. Con il tempo tuttavia si possono manifestare altri quadri di natura autoimmune quali l'anemia emolitica, l'alopecia, la vitiligine, l'insufficienza gonadica, l'epatite autoimmune e la tiroidite. È caratteristica una displasia ungueale e possono inoltre verificarsi con maggior frequenza infezioni ricorrenti delle alte e basse vie respiratorie, disturbi gastrointestinali, tumori cutanei e mucosali.

### IPEX

L'IPEX è una rara malattia monogenica, per la prima volta descritta da Powell nel 1982<sup>5</sup>, il quale osservò una famiglia di quattro generazioni con numerosi maschi affetti da diarrea intractabile, eczema (*Figura 1*), anemia emolitica, diabete mellito di tipo 1, tiroidite e una esagerata risposta alle infezioni virali e alle immunizzazioni.

L'IPEX è causata da una mutazione del gene *FOXP3* sul cromosoma X, espresso ad alti livelli nel timo, nella milza e nei linfonodi, soprattutto dai linfociti T regolatori (CD4+, CD25+)<sup>6</sup>. Recentemente è stato dimostrato che l'integrità della proteina *FOXP3* è indispensabile alla corretta funzione di



Figura 1. Eczema cutaneo in corso di IPEX.

**Box 2 - IL CASO DI LORENZO**

**Lorenzo** venne ricoverato a quattro settimane di vita per una grave eritrodermia desquamativa essudativa, una diarrea muco-sanguinolenta e un arresto della crescita.

Gli esami di laboratorio dimostrarono una leucocitosi (24.300-40.000/mm<sup>3</sup>) con eosinofilia (17-30%), un aumento delle IgE (595-1849 U/l) e un'ipoprotidemia (3,6 g/dl). Fu così posta diagnosi di grave allergia alimentare. La dieta elementare tuttavia non migliorò il quadro.

Esami immunologici funzionali risultarono nella norma (tipizzazione di HLA, risposta ai mitogeni), escludendo la presenza di una immunodeficienza classica; mentre si evidenziò un aumento del rapporto tra CD4/CD8 (5/1), un aumento dei linfociti T memoria CD45RO (83%) e una diminuzione dei linfociti naive (CD4:17%; CD8:8%), dati che facevano comunque propendere per un quadro di disreattività immunitaria. Venne così iniziata terapia empirica a base di immunoglobuline, corticosteroidi, ciclosporina, antibiotici e nutrizione parenterale totale.

Nel primo anno di vita si osservò un peggioramento dell'eczema, mentre cominciarono a presentarsi ripetuti episodi polmonari con segni di una iniziale polmonite interstiziale.

In seguito Lorenzo presentò numerose altre manifestazioni autoimmuni: DMTI, anemia emolitica autoimmune, alopecia, enteropatia autoimmune, pneumopatia interstiziale autoimmune con danno polmonare irreversibile.

A 6 anni di età, grazie a numerose ricerche in letteratura e alla cooperazione con altri Istituti di ricerca, venne evidenziata la mutazione a carico del gene FOXP3 e formulata la diagnosi di IPEX.

queste cellule e di conseguenza al mantenimento della tolleranza immunitaria. In genere i sintomi appaiono precocemente durante l'infanzia e già nel corso del primo anno di vita. Il primo sintomo a comparire è la diarrea intrattabile, acquosa o muco-sanguinolenta. Le manifestazioni che seguono sono in genere di ordine endocrinologico; quasi sempre il secondo sintomo è il diabete mellito insulino-dipendente, che può essere seguito da un ipotiroidismo autoimmune<sup>7</sup>.

Frequentissimi i disordini cutanei che si caratterizzano per la presenza di lesioni simil-psoriasiche, eczema, eritrodermia o dermatite esfoliativa (Box 2).

L'aumentato rischio di infezioni ricorrenti è da ascrivere sia al difetto della regolazione immunitaria che alla sindrome da malnutrizione e infiammazione (*wasting*)<sup>8</sup>. Si associano spesso disordini ematologici autoimmuni, tra i quali l'anemia emolitica, la trombocitopenia e la neutropenia autoimmune. In assenza di terapia, la malattia si rivela fatale entro la prima infanzia.

La terapia immunosoppressiva si dimostra di grande utilità, facendo di-

minuire la gravità dei sintomi, e si basa principalmente sui corticosteroidi e sui farmaci inibitori della calcineurina. Tuttavia nessun farmaco sembra mantenere una remissione a lungo termine dei sintomi: per questo motivo l'unico trattamento curativo resta il trapianto di midollo osseo<sup>9</sup>.

**AUTOIMMUNITÀ  
E IMMUNODEFICIENZE CLASSICHE**

Manifestazioni autoimmuni possono essere presenti anche in altri difetti immunologici su base genetica. Ad esempio, nella sindrome di Wiskott-Aldrich, malattie autoimmuni come l'anemia emolitica autoimmune, le vasculiti, le patologie renali autoimmuni, le artriti e la porpora di Schönlein-Henoch si registrano in una elevata percentuale di soggetti (40-79%)<sup>10</sup>. Altre manifestazioni autoimmuni meno frequenti sono la neutropenia, l'uveite, l'angioedema, la dermatomiosite, l'epatite autoimmune, il pioderma gangrenoso, l'eritema nodoso, le vasculiti cardiache e le malattie infiammatorie croniche intestinali<sup>11</sup> (Box 3).

Le basi molecolari di questa sin-

drome sono da attribuire a diverse mutazioni di un gene situato sul cromosoma X che codifica per una proteina deputata ai meccanismi di polimerizzazione dell'actina e che, se mutata, comporta anomalie del citoscheletro, dalle quali derivano poi la produzione di microtrombociti, un difetto di chemiotassi leucocitaria e un difetto nelle interazioni di membrana tipiche della cooperazione linfocitaria.

Tipicamente la WAS si caratterizza per la triade: *eczema* (identico a quello riscontrabile nella dermatite atopica); *infezioni recidivanti* (sia batteriche che virali), e l'alto rischio di *emorragie* per il difetto di piastrine (Figura 2). Il meccanismo che conduce all'aumentato rischio di autoimmunità non è del tutto chiaro.

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è l'unica terapia in grado di curare definitivamente questi bambini<sup>12</sup>.

Da molto tempo si è a conoscenza della presenza relativamente frequente di manifestazioni autoimmuni in corso di immunodeficienze congenite di tipo umorale; infatti sono stati condotti studi che hanno dimostrato, per esempio, come il 20% dei pazienti affetti da CVID (immunodeficienza comune variabile) manifestassero almeno un quadro autoimmune (ane-



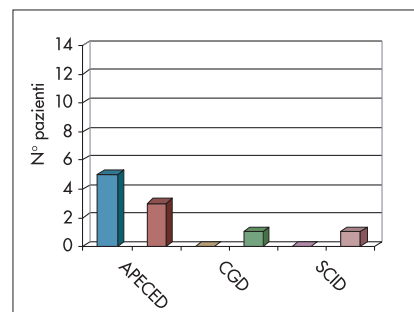
**Figura 2.** Petecchie diffuse in paziente affetto da sindrome di Wiskott-Aldrich.

## Problemi non correnti

### Box 3 - IL CASO DI FRANCESCO

**Francesco** è un bambino che in terza giornata presentò petecchie al collo, all'addome e al torace con una marcata piastrinopenia (44.000/mm<sup>3</sup>). Nel sospetto di una sepsi furono eseguite delle emocolture, poi risultate negative, e iniziata terapia antibiotica. Contemporaneamente venne prelevato un campione per la ricerca della mutazione del gene WASP presente in corso di sindrome di Wiskott-Aldrich.

Un mese più tardi il bambino manifestò un eczema cutaneo simil-atopico con diarrea muco-sanguinolenta; la dieta elementare non determinò benefici, mentre ripetute coproculture risultarono sempre negative. La colonscopia permise di fare diagnosi di malattia infiammatoria cronica intestinale. Nel frattempo lo studio genetico confermò la diagnosi di sindrome di Wiskott-Aldrich.



**Figura 3.** Suddivisione delle manifestazioni autoimmuni in corso di immunodeficienze cellulari.

### MANIFESTAZIONI AUTOIMMUNI IN PAZIENTI AFFETTI DA IMMUNODEFICIENZE CELLULARI

Quadri clinici		Paz. 1	Paz. 2	Paz. 3	Paz. 4	Paz. 5	Paz. 6	Paz. 7	Paz. 8	Paz. 9	Paz. 10	Paz. 11	Paz. 12	Paz. 13	Paz. 14	Totale
Manifestazioni cutanee	Dermatite		X	X	X			X		X				X	X	7/4
	Alopecia		X			X										3/14
	Distrofia ectodermica		X				X									2/14
	Vitiligine					X										1/14
Endocrinopatie	DMT1		X													1/14
	Ipotiroidismo					X				X	X					3/14
	Iparatiroidismo	X				X					X	X				4/14
	Morbo di Addison					X				X	X					4/14
	Ipogonadismo						X									1/14
	Deficit di GH						X					X				1/14
Manifestazioni gastrointestinali	Enteropatia	X	X													2/14
	Epatite autoimmune MICI	X		X		X		X	X	X						3/14 3/14
Manifestazioni ematologiche	Anemia emolitica	X	X													2/14
	Neutropenia	X														1/14
Altre manifestazioni autoimmuni	Pneumopatia	X	X													2/14
	Nefropatia									X						1/14
	Diabete insipido					X										1/14
Laboratorio	Dif. sottopopolazioni		X		X			X						X	X	5/14
	Eosinofilia	X	X						X					X		4/14
	Disgammaglobulinemia		X	X	X					X				X	X	6/14
Autoanticorpi	AAs					X	X			X						3/14
	SCAs						X									1/14
	ICA		X													1/14
	EMA		X													1/14
	TGO/TPO	X	X			X				X						4/14
	Anti-mucosa gastrica					X										1/14
	Anti-fattore intrinseco					X										1/14
	LKM					X				X						2/14
	SMA					X				X						1/14

Tabella 1

mia emolitica, timoma, anemia perniziosa) nel corso della loro vita<sup>13</sup>. Tuttavia nessuno studio è stato mai condotto sulle immunodeficienze di tipo cellulare.

L'analisi della casistica di immuno-

deficienze cellulari seguite presso il nostro Centro ha permesso di evidenziare anche in questo gruppo di malattie una elevata incidenza di malattie autoimmuni. In particolare, dei 14 pazienti valutati (5 pazienti affetti

da APECED, 2 affetti da SCID, 2 da malattia granulomatosa cronica, 1 da sindrome di Omenn, 1 affetto da IPEX e 3 da sindrome di Wiskott-Aldrich), 10 hanno avuto almeno una manifestazione autoimmune. Tra que-



sti troviamo tutti i pazienti affetti da APECED, da sindrome di Wiskott-Aldrich, la piccola affetta da sindrome di Omenn e il bambino affetto da IPEX; i pazienti affetti da SCID e quelli affetti da CGD, invece, non hanno presentato alcun sintomo riconducibile all'autoimmunità.

I risultati sono presentati nella *Figura 3* e nella *Tabella I*.

## DISCUSSIONE

La descrizione riportata sembra mettere in discussione la netta separazione che si usa fare tra patologia autoimmune e immunodeficienza. Risulta chiaro come questa ambivalenza non si ritrovi soltanto nelle due sindromi associate ad autoimmunità (IPEX e APECED) ma anche nelle altre immunodeficienze primitive, dove la frequenza di manifestazioni riconducibili a disregolazione infiammatoria o ad autoimmunità è comunque elevata (85,7% dei pazienti presentano almeno un sintomo).

L'interpretazione di questi dati potrebbe essere molto banale, affermando che la tolleranza immune è una qualità che, allo stesso modo della risposta immune ai patogeni, dipende da un corretto sviluppo e differenziazione dei linfociti. Non sorprendono, in questo senso, i risultati di uno studio recente, che mostrano un'alterata espressione del gene AIRE nel timo di soggetti con sindrome di Omenn. È questa una forma particolare di immunodeficienza, determinata da una mutazione a livello dei geni RAG1 e RAG2 che codificano per due proteine necessarie per il riarrangiamento dei geni VDJ implicati nella formazione di anticorpi e del recettore T, il cui difetto conduce a un'alterata maturazione di queste cellule.

L'aspetto più evidente e noto della sindrome di Omenn riguarda la maggior suscettibilità a gravi infezioni (da cui la connotazione come SCID), ma la sindrome si caratterizza anche per una reazione infiammatoria T mediata a carico di numerosi organi<sup>14</sup>. Si è dimostrata una diminuita espressione del gene AIRE nel timo dei pazienti affetti dalla sindrome di Omenn<sup>15</sup>.

Non sappiamo ancora quanto questi

risultati possano essere utili nella comprensione della patologia autoimmune sporadica che si verifica di regola in età più avanzata e con una ricorrenza familiare limitata. I dati ricavati da queste malattie suggeriscono la possibilità di considerare anche le malattie autoimmuni classiche come espressione di piccoli difetti immunitari.

A questo riguardo sono stati effettuati studi mirati a valutare eventuali mutazioni a carico dei geni FOXP3 e AIRE in corso di malattie autoimmuni sporadiche. Tuttavia la ricerca della mutazione di AIRE in corso di morbo di Addison sporadico non è risultata superiore all'atteso<sup>16</sup>; lo stesso risultato è stato ottenuto nella ricerca della mutazione del gene FOXP3 in corso di diabete mellito di tipo 1, dove non sono stati trovati aumenti della mutazione rispetto alla popolazione di controllo<sup>17</sup>.

Dal punto di vista clinico i principali problemi terapeutici, sia nella IPEX che nell'APECED, riguardano la terapia immunosoppressiva. L'utilizzo di farmaci attivi sull'attivazione dei linfociti T può essere utile in entrambe le patologie, ma l'unica strategia potenzialmente risolutiva potrebbe essere in entrambi i casi il trapianto di midollo osseo. Nel caso della IPEX, il trapianto sembra effettivamente in grado di correggere la malattia. Dei 19 pazienti affetti da IPEX compresi nel Registro internazionale della malattia, solo 6 sono andati incontro a trapianto di midollo osseo, e 4 di questi sono sopravvissuti con remissione della malattia; degli altri 13 pazienti non sottoposti al TMO 6 sono deceduti entro il 5° anno di età.

Per quanto riguarda l'APECED, il trapianto sembrerebbe teoricamente poco utile, dato che il difetto si esprime prevalentemente nelle cellule epiteliali timiche che non vengono sostituite da quelle del donatore. D'altra parte, è noto che una quota rilevante del ripopolamento successivo al trapianto di midollo avviene da precursori post-timici, già educati alla tolleranza nel timo del donatore; tuttavia questa non sembra condizione sufficiente nel lungo termine<sup>18</sup>.

Per quanto riguarda le immunodeficienze con prevalente espressione di difetto di risposta ai patogeni, il ricorso

## MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Manifestazioni autoimmuni sono un aspetto comune delle immunodeficienze primitive.
- ❑ L'IPEX e l'APECED sono immunodeficienze caratterizzate maggiormente da autoimmunità che da difettosa risposta verso i patogeni e rappresentano un modello esemplare nella comprensione della tolleranza immunologica.
- ❑ Il pediatra dovrebbe valutare sempre l'ipotesi di una immunodeficienza congenita davanti a manifestazioni autoimmuni a esordio molto precoce.
- ❑ La presenza di enteropatia intrattabile associata a dermatite e/o manifestazioni autoimmuni, come il diabete e la tiroidite, in un maschio deve far pensare alla IPEX.
- ❑ La presenza di malattie autoimmuni associate a candidiasi mucocutanea cronica deve far sempre pensare a una APECED.
- ❑ La terapia immunosoppressiva può trovare paradossalmente indicazione nel trattamento delle immunodeficienze primitive e può migliorarne in modo rilevante il decorso.

a terapie immunosoppressive può sembrare paradossale. In realtà, anche in questi casi, il disturbo maturativo dei linfociti conduce spesso a importanti manifestazioni autoimmuni e infiammatorie che possono condizionare negativamente il successo di un trapianto di midollo.

Nel caso della sindrome di Wiskott-Aldrich, ad esempio, noi abbiamo descritto tre bambini che si sono presentati clinicamente con una malattia infiammatoria cronica intestinale a esordio precoce.

Le MICI sono rare nella prima infanzia e, prima della diagnosi, devono essere escluse la colite allergica e la colite infettiva che a questa età sono sicuramente più comuni. Per questa ragione è opportuno sottolineare che, anche se la colite allergica è la prima diagnosi da proporre, altre ipotesi devono essere prese in considerazione ed è sempre raccomandabile valutare il numero e il volume delle piastrine che possono facilmente indirizzare il sospetto di sindrome di Wiskott-Aldrich.

## Problemi non correnti

Il ruolo del difetto immune nella patologia autoimmune viene infine confermato dalla guarigione della colite in seguito a trapianto di midollo osseo, come abbiamo osservato in uno dei nostri pazienti.

### Indirizzo per corrispondenza:

Andrea Taddio

e-mail: [ataddio@yahoo.it](mailto:ataddio@yahoo.it)

### Bibliografia

1. Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, Plebani A, Porta E. Il bambino immunodepresso. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 1999.
2. Aldrich RA, Steinberg AC. Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea. *Pediatrics* 1954;13:133-7.
3. Good RA, Dalmaso AP, Martinez C, Archer OK, Pierce JC, Papermaster BW. The role of the thymus in the development of immunologic capacity in rabbits and mice. *J Exp Med* 1962;116:773-96.
4. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases: dissectors of the immune system. *Immunol Rev* 2002;185:206-19.
5. Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr* 1982; 100:731-7.
6. Bennet CL. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001;27:20-2.
7. Bennett CL, Ochs HD. IPEX is a unique X-linked syndrome characterized by immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, and a variety of autoimmune phenomena. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:533-8.
8. Ferguson PJ, Blanton SH, Saulsbury FT, et al. Manifestations and linkage analysis in X linked autoimmunity-immunodeficiency syndrome. *Am J Med Genet* 2000;90:390-7.
9. Baud O, Goulet O, Canioni D, Le Deist F, Redford I, Rieu D, et al. Treatment of the Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome (IPEX) by allogeneic Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med* 2001;344:1758-62.
10. Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, Quartier P, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, et al. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111(5):622-7.
11. Ramsdell F. FOXP3 and natural Regulatory T cells: Key to a Cell Lineage. *Immunity* 2003; 19:165-8.
12. Conley ME, Saragoussi D, Notarangelo LD, Etzioni A, Casanova JL. An International Study examining therapeutic options used in treatment of Wiskott-Aldrich syndrome. *Clin Immunol* 2003;109:272-7.
13. Cunningham-Rundless C. Clinical and Immunological analysis of 103 patients with CVID. *J Clin Immunol* 1989;9:22-33.
14. Signorini S, Imberti L, Pirovano S, Villa A, Facchetti F, Ungari M, et al. Intrathymic restriction and peripheral expansion of the T-cell repertoire in Omenn syndrome. *Blood* 1999; 15;94(10):3468-78.
15. Cavadini P, Vermi W, Facchetti F, Fontana S, Nagafuchi S, Mazzolari E, et al. AIRE deficiency in thymus of 2 patients with Omenn syndrome. *J Clin Inv* 2005;115(3):728-32.
16. Boe AS, Knappskog PM, Myhre AG, Sarheim JI, Husebye ES. Mutational analysis of the autoimmune regulator (AIRE) gene in sporadic autoimmune Addison's disease can reveal patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(4):519-22.
17. Zavattari P, Deidda E, Pitzalis M, Zoa B, Moi L, Lampis R, et al. No Association Between Variations of the FOXP3 Gene and Common Type 1 Diabetes in the Sardinian Population. *Diabetes* 2004;53: 1911-14.
18. Pignata M, Gaetanello C, Masci AM, Frank J, Cristiano A, Matreano E, Racioppi L. Human Equivalent of the mouse Nude/SCID phenotype: long term evaluation of immunologic reconstitution after bone marrow transplantation. *Blood* 2001;15,97(4):880-5.



### La collana dei tascabili si allunga. Sono in preparazione:

- ABCD di neuroscienze per il pediatra e per le famiglie curiose di *F. Panizon*
- Dermatologia per il pediatra di famiglia di *M. Cutrone*
- Pediatria ambulatoriale per problemi di *F. Panizon*
- Ortopedia per il pediatra di famiglia di *G. Maranzana*



### 5 ANNI DI NOVITÀ IN PEDIATRIA

Una raccolta sugli ultimi 5 anni di novità in pediatria pratica. Seconda Edizione.

Prezzo di copertina Euro 12,00

### FAI DA TE PER IL PEDIATRA

Strumenti diagnostici e chiavi di lettura per le patologie ambulatoriali

Prezzo di copertina Euro 15,00



### NEUROPSICHIATRIA QUOTIDIANA PER IL PEDIATRA DI FAMIGLIA

Sintesi e completamento di due congressi, in un manuale d'uso di facile lettura

Prezzo di copertina Euro 15,00

### REUMATOLOGIA PER IL PEDIATRA: OGGI

Un manuale pratico, nato da un congresso, ragionevolmente completo, utilizzabile a 360 gradi anche nella pratica quotidiana

Prezzo di copertina Euro 20,00



**PER ORDINARE** Inviare ordine scritto a: • e-mail: [tascabili@medicoebambino.com](mailto:tascabili@medicoebambino.com); • fax 040 7606590; • posta ordinaria: Medico e Bambino s.a.s. via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE. Per eventuali chiarimenti: tel 040 3728911

**MODALITÀ DI PAGAMENTO** • assegno bancario intestato a Medico e Bambino s.a.s. (prezzo di copertina + Euro 1,50 per spese di spedizione) • versamento su c.c. postale n. 36018893 intestato a Medico e Bambino s.a.s. - via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE (prezzo di copertina + Euro 1,50 per spese di spedizione) • pagamento in contrassegno - l'importo viene versato direttamente al postino (prezzo di copertina + Euro 3,50 per spese di spedizione)