

**Parole chiave:**immunodeficienza, neuropatologia,  
infiammazione**AGGIORNAMENTI****Info Autore :**<sup>1</sup> specialista in Allergologia-Immunologia Clinica e Malattie Infettive  
già professore associato di Medicina Interna - "Sapienza" - Università di Roma**Giuseppe Luzi**<sup>1</sup>**IMPLICAZIONI NEUROPSICHIATRICHE, DEFICIT IMMUNITARIO E MATERNAL IMMUNE ACTIVATION**

**S**istema nervoso e sistema immunitario hanno proprietà analoghe: capacità di riconoscere [grazie a diversi tipi di sensori], rispondere a stimoli, costruire memoria, elaborare risposte.

Conosciamo come varie molecole proprie della risposta immunitaria innata e acquisita siano espresse nel cervello e come espletino funzioni importanti nel suo sviluppo. Microglia e alcuni linfociti in particolare possono inoltre regolare la stessa formazione di circuiti neuronali (1).

Il sistema immunitario svolge un ruolo critico nell'evoluzione dell'organismo e nella conservazione di una corretta omeostasi, quale vero network di regolazione [controllo delle infezioni, monitoraggio e azione antineoplastica, autoimmunità].

Le alterazioni da immunodeficienza comportano un assetto funzionale che favorisce l'insorgenza di infezioni. Rispetto a un sistema immunitario integro, in corso di immunodeficienza le infezioni hanno un andamento più grave e tendono a recidivare, persistendo più a lungo.

Le immunodeficienze possono essere geneticamente determinate (IDP, immunodeficienze primitive) o acquisite (IDS, immunodeficienze secondarie).

I deficit immunitari non solo modificano la capacità di difesa nei confronti di patogeni vari (batteri, virus, funghi e cellule tumorali), ma si associano a un maggior rischio di crescita neoplastica (per esempio insorgenza di linfomi o neoplasie poco frequenti).

Lo stesso stato di deficienza immunitaria può associarsi a malattie autoimmuni. Le IDS sono più frequenti delle IDP e possono essere causate da vari agenti, tra i quali farmaci, squilibri metabolici, alcune particolari infezioni.

Le IDP includono un gruppo di disordini immunitari con uno o più difetti. Sono state molto studiate a partire dagli anni Settanta del XX secolo e, sebbene in prima approssimazione venissero definite malattie rare, successive indagini hanno dimostrato come il numero dei pazienti diagnosticato sia in continua crescita, anche grazie alla disponibilità di indagini di immunogenetica.

Uno dei processi difensivi del nostro organismo è il processo infiammatorio [classici aspetti sono: *calor, rubor, dolor, tumor e functio laesa*]. La capacità del sistema immunitario di indurre una risposta infiammatoria è una fase importante per il ripristino delle funzioni biologiche (di tessuto e/o cellulari). Una risposta infiammatoria non controllata non è mai benefica. Le conseguenze possono manifestarsi con espressioni cliniche e patogenetiche anche molto gravi. Il meccanismo di difesa dell'infiammazione viene messo in atto quando si è in presenza di lesioni o di infezioni, con la finalità di eliminare e/o circoscrivere l'agente nocivo.

A questa fase segue la rimozione del tessuto danneggiato, fino alla relativa guarigione.

L'infiammazione è un meccanismo proprio dell'immunità innata, che si attiva in presenza di agenti patogeni e quando si verifica un danno dei tessuti. Il danno può essere di natura fisica (traumi, radiazioni, temperature elevate o molto basse), chimica o strettamente biologica.

Dopo il primo incontro con l'agente che provoca infiammazione, l'organismo produce anticorpi specifici ed elabora citochine nei confronti dell'agente patogeno, costruendo una risposta specifica verso il *non-self*. La produzione di anticorpi da parte dei linfociti B e citochine da parte dei linfociti T ha luogo in seguito alla presentazione dell'antigene da parte delle cellule APC (*Antigen Presenting Cells*).

Le APC svolgono un ruolo fondamentale nella presentazione dell'antigene e nell'attivazione del network molecolare e cellulare. Se, per esempio, un patogeno ha una localizzazione intracellulare sono i linfociti T citotossici che inducono la necrosi delle cellule infettate, mentre gli anticorpi esercitano una sorta di ruolo "preventivo", bloccando il target prima che eserciti il danno biologico.

Nell'ambito delle funzioni del sistema immunitario un ruolo importante è quello dell'*immunosorveglianza*. In generale con il termine di immunosorveglianza si definisce la proprietà del sistema immunitario di controllare la crescita neoplastica. Questo aspetto della risposta immunitaria è stato analizzato a partire dagli anni Sessanta del XX secolo, con esperimenti pionieristici che dimostravano nel topo la capacità di eliminare una neoplasia indotta da molecole cancerogene. Nella specie umana, per esempio, l'associazione di IDP e IDS con il maggior rischio di sviluppare tumori è ben nota e ha confermato la validità di questa impostazione concettuale, dalla quale sono derivati gli studi sull'immunoterapia anti-tumorale <sup>(2)</sup>.

Alla luce della funzione svolta dal sistema immunitario, il suo ruolo rientra nel quadro dell'omeostasi, di quella "variabilità autocontrollata delle funzioni, all'interno di un intervallo di valori predeterminato".

Come correttamente riportato in Wikipedia: <<L'omeostasi designa la variabilità autocontrollata delle funzioni, all'interno di un intervallo di valori predeterminato; le condizioni omeostatiche rappresentano gli elementi della continuità, mentre le reazioni omeostatiche indicano i mezzi per mantenere tale condizione di continuità. È quindi una delle caratteristiche peculiari degli organismi viventi. Tutti gli apparati del corpo di un organismo vi partecipano, in quanto condizione fondamentale per la sopravvivenza.

Il sistema omeostatico si basa su quattro principali componenti, che assieme prendono il nome di meccanismo a feedback, cioè retroazione, reazione, risposta:

- il recettore, che ha il compito di percepire le condizioni esterne e interne
- il centro di controllo, che decide come comportarsi, dopo aver confrontato la condizione

rilevata dal recettore con quella ottimale.

- l'effettore, che esegue quello che gli viene ordinato dal centro di controllo
- lo stimolo, il cambiamento che stimola appunto il recettore ad attivare i meccanismi di regolazione interna.

Il feedback può essere negativo quando l'organismo esibisce processi tali che gli consentano di mantenere continuità rispetto agli effetti di uno stimolo, interno o esterno, ritenuto destabilizzante (ad esempio: un abbassamento della temperatura esterna provocherà una reazione tendente a innalzare la temperatura stessa o un aumento nei valori della glicemia provocherà secrezione d'insulina). Il feedback è, invece, positivo, quando l'organismo risponde rinforzando, al suo interno, gli effetti dello stimolo, esogeno o endogeno. L'uso del termine in biologia fu introdotto dal fisiologo americano Walter B. Cannon, sviluppando una precedente intuizione del fisiologo francese Claude Bernard>>.

Tutti i sistemi dell'organismo contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi. Mentre in un approccio "classico" del passato si faceva solo riferimento al sistema nervoso e al ruolo del sistema endocrino (a sua volta dipendente da quello nervoso attraverso l'ipotalamo), privilegiando le specifiche caratteristiche fisiologiche, il sistema immunitario non aveva ricevuto l'adeguata collocazione quale network di interazione necessario all'equilibrio generale dell'organismo. L'attacco quotidiano al sistema immunitario implica una risposta di contenimento e di autoregolazione in tempo reale. Pertanto la struttura con la quale si è evoluto il sistema immunitario agisce su un fronte di contenimento rivolto sia all'esterno sia alla dimensione interiore (self) che deve essere salvaguardata e protetta, senza danneggiarla quando l'impegno contro i vari patogeni assume una dimensione critica, potenzialmente dannosa e non difensiva. E' nata quindi un'esigenza epistemologica, con lo scopo di inquadrare, quando possibile, un assetto integrato di conoscenze, anche per evitare il rischio che definizioni inappropriate si sostituiscano al reale contenuto che descrivono.

In tal senso, per esempio, può essere utile il termine psiconeuroendocrinoimmunologia, vero scioglilingua semantico.

Secondo la Treccani.on line: <<Disciplina biomedica integrata che studia le relazioni esistenti tra comportamento, risposta neuroendocrina agli stimoli dell'ambiente esterno o provenienti dallo stesso organismo, e attivazione del sistema immunitario.

La p. indaga lo scambio di informazioni che vari organi hanno con il sistema immunitario.

Per consentire un flusso coerente di segnali l'organismo ha elaborato messaggeri che collegano il sistema nervoso al sistema endocrino, il sistema immunitario alla catena delle reazioni nervose e comportamentali, e il sistema endocrino a quello immunitario. L'innervazione di organi linfatici, l'esistenza di molecole ormonali e neuropeptidi in grado di raggiungere vari recettori di membrana, la dimostrazione di sostanze capaci di interferire sulla secrezione delle ghiandole endocrine hanno consentito di descrivere il microambiente nel quale si attua l'interscambio delle informazioni che serve a mantenere in costante equilibrio omeostatico l'organismo>>.

#### DISORDINI PSICHIATRICI E DEFICIT DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Dalla classificazione delle IDP sappiamo quale sia la variabilità dei sintomi e segni che caratterizzano le diverse espressioni del fenotipo <sup>(3)</sup> nelle specifiche forme cliniche nosologicamente definite.

Un aspetto di più recente inquadramento, anche se parzialmente già noto da vari studi effettuati nel corso del tempo, riguarda alcune implicazioni patogenetiche che correlano IDP con patologie di natura psichiatrica.

In uno studio di Isung et al. è stata analizzata la correlazione tra IDP (prevalentemente difetti anticorpali), aspetti psicopatologici e comportamento suicida, con evidenza di come un'alterata funzione anticorpale possa essere alla base delle conseguenze psicopatologiche. Soggetti con IDP e malattie autoimmuni hanno il rischio più elevato di disturbi psichiatrici e di tendenza al suicidio, con un probabile effetto additivo <sup>(4)</sup>.

Già nel 2016 Myka L. Estes and A. Kimberley McAllister in una interessante analisi sul ruolo dell'immunoattivazione materna (*maternal immune activation, MIA*) misero in evidenza le conseguenze sulla prole, partendo dalla valutazione di dati epidemiologici e sperimentazione animale.

In generale lo stato di salute materno svolge un ruolo importante per lo sviluppo della prole, e sul rischio potenziale di malattie.

Un'attivazione del sistema immunitario materno nel corso della gravidanza sembra avere conseguenze sullo sviluppo neurologico del feto ed esistono evidenze che confermano l'associazione tra MIA durante la gravidanza e patologie neurologiche.

Varie condizioni patologiche sono state identificate alla base di una disregolazione del sistema immunitario con conseguenze neuropsichiatriche (spettro autistico, disordine dell'attenzione e iperattività, sindrome di Tourette).

Gli effetti di MIA, correlati a una condizione infiammatoria acuta e cronica, hanno conseguenze sul feto sia con meccanismi infiammatori sia di natura epigenetica <sup>(6)</sup>.

Quando si instaura un processo di MIA l'azione di varie citochine, una vera cascata molecolare, si riverbera sul feto con conseguenze anche sul sistema nervoso. Gli studi nella specie umana si sono concentrati su autismo e schizofrenia, ma il problema è più ampio e ancora non completamente conosciuto.

Le interazioni tra ambiente, background genetico e fattori di rischio non infettivi svolgono un ruolo integrato, di sommazione, ancora da chiarire. Condizioni di stress prenatale, obesità e il microbioma intestinale sono altrettante condizioni significative che impattano sul programma di evoluzione fetale e sulla potenziale/attuale genesi di disturbi neuropsichiatrici. Le modificazioni del sistema immunitario in gravidanza possono essere suddivise sommariamente in due fasi: nel primo trimestre prevale la risposta pro-infiammatoria, per garantire l'impianto e per tollerare la parziale allogenicità del feto; nel secondo e terzo trimestre, prevale la risposta anti-infiammatoria, in preparazione al parto.

I meccanismi alla base delle modificazioni della risposta immunitaria sono sia di tipo locale (interfaccia materno-fetale) sia sistemico.

I modelli di studio per MIA hanno analizzato primariamente infezioni di tipo batterico e virale durante le diverse fasi della gravidanza tramite la somministrazione di agenti patogeni e/o composti in grado di attivare il sistema immunitario.

Successivi approcci sono stati soprattutto utilizzati in ambito neuroimmunologico, con lo studio di molecole infiammatorie a livello del sistema nervoso centrale. Lo stato di gravidanza, proprio in rapporto alla grande quantità e variabilità delle citochine alle quali sono esposti embrioni e feti è una delicata condizione biologica da conoscere, sia per gli aspetti fisiopatologici sia per interventi di prevenzione e terapia eventuale.

In corso di IDP sono presenti varie alterazioni della risposta immunitaria e questa condizione patologica rappresenta un “modello” di studio utile per il ruolo di MIA e le conseguenze sulla prole. Del tutto recentemente è stato pubblicato un lavoro <sup>(7)</sup> che ha valutato l'associazione di IDP in genitori (madre o padre) con figli affetti da patologie psichiatriche e comportamento suicida.

Gli autori hanno ipotizzato che la prole di madre con IDP, ma non i padri, possa avere un rischio più elevato di alterazioni psichiatriche e comportamento suicida, se confrontata con la prole di genitori senza IDP.

La conclusione degli autori è <<*The findings of this cohort study suggest that maternal, but not paternal, PIDs are associated with a small but statistically significant increased risk of psychiatric disorders and suicidal behavior in offspring, particularly when they co-occur with autoimmune diseases. While the mechanisms are likely multifactorial, the results support the MIA hypothesis as a potential contributor to altered neurodevelopment, psychiatric disorders, and suicidal behavior in offspring*>>.

## IDP E QUALITÀ DELLA VITA

Molti studi hanno analizzato la qualità della vita delle persone con difetto della risposta immunitaria. In generale uno dei punti critici, oggi forse meno rilevante rispetto al passato, è il ritardo diagnostico (prevalentemente a carico della popolazione adulta, mentre in età pediatrica le diagnosi sono meno tardive).

Il ritardo diagnostico implica un controllo meno efficace delle malattie infettive, e può incidere sia sulla qualità di vita sia sulla stessa durata della sopravvivenza.

Gli studi di genetica e l'adozione di adeguate piattaforme informative hanno migliorato l'assetto gestionale di queste patologie, sebbene gran parte

della letteratura riguarda forme “meno” rare, come i deficit della produzione anticorpale <sup>(8)</sup>.

Le implicazioni a carico della psiche sembrano elementi non trascurabili nella vita di una persona con IDP e uno studio recente <sup>(9)</sup> sembra confermare la “empirical evidence” di un elevato numero di sintomi psichici tra gli adulti con IDP.

Gli autori concludono “*Regardless of whether these are emotional sequelae of chronic, multisystem illness or neuropsychological manifestations of immune dysregulation, psychological symptoms should be recognized and attended to, in order to improve PID patients' health-related quality of life.*”

In passato il cervello è stato interpretato come una struttura “immune-privileged”, ma oggi sappiamo che esso contiene vasi linfatici e che pertanto interagisce con il sistema immunitario.

Questo riscontro ha cambiato molti aspetti della neurofisiologia, perchè non solo la microglia ma anche i linfociti sono in grado di agire sulla formazione dei circuiti neuronali <sup>(1)</sup>.

Processi infiammatori (indipendentemente dalle cause) che si verificano nella gestante possono quindi avere conseguenze dannose sullo sviluppo del cervello della prole proprio perchè il nascituro è in una fase di evoluzione importante per la sua crescita. In buona sostanza l'intensità dello stimolo, la durata, la natura stessa del processo infiammatorio, insieme alla predisposizione genetica che caratterizzano MIA definiscono un possibile “fenotipo” neuropatologico che potrà caratterizzare la vita futura della prole.

Già in un recente passato sono stati pubblicati lavori che hanno messo in luce il rapporto tra infezione materna con schizofrenia o autismo nella prole.

La microglia è stata considerata il fulcro per i danni che subisce la progenie, e ulteriori implicazioni sembrano riguardare anche epilessia e paralisi cerebrale <sup>(10)</sup>. Sia per fattori infettivi sia per stimoli infiammatori di altra natura, le conseguenze sulla prole hanno un carattere eterogeneo e sono influenzate da numerosi elementi.

E' anche importante ricordare come esista una notevole capacità di resilienza a MIA, che consente una sorta di “protezione” verso le conseguenze negative presenti nel neurosviluppo.

In un recente lavoro di Urs Meyer <sup>(11)</sup> questi aspetti sono stati adeguatamente trattati e possono essere considerati un buon punto di partenza per lo studio di un fenomeno così complesso.

Come molte indagini in progress è necessario essere prudenti nelle conclusioni e affidarsi a una visione di riferimento, suscettibile di aggiornamenti e integrazioni. In generale possiamo considerare uno schema di lavoro come di seguito, proposto per essere modificato e completato quanto prima.

Stimoli di varia natura [infettivi e non infettivi] / background genetico  
Stato di immunodeficienza primitiva nella madre  
[Disregolazione immunitaria]

Maternal Immune Activation

Prole

Suscettibilità

Resilienza

Il danno neuropsichiatrico si può manifestare in diverse età della vita:

- nell'infanzia possibile rischio di disordini dello spettro autistico
- nell'adolescenza per elementi di stress o di abuso chimico
- nell'età adulta con implicazioni neuropsichiatriche

## BIBLIOGRAFIA

1. Morimoto K, Nakajima K - Role of the immune system in the development of the Central Nervous System. *Frontiers in Neuroscience* 2019; 13:916-920. doi: 10.3389/fnins.
2. Chow MT, et al. - Inflammation and immune surveillance in cancer. *Seminars in Cancer Biology* 2012; 22: 23-32.
3. Bousfiha A, et al. - The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018; 38(1): 129-134.
4. Isung J et al. - Association of primary humoral immunodeficiencies with psychiatric disorder and suicidal Behavior and the Role of Autoimmune Diseases. *JAMA Psychiatry* 2020; 77(11): 1-9.
5. Estes ML, Kimberley McAllister A - Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. *Science* 2016; 353(6301): 772-777.
6. Han VX, et al. - Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Neurology* 2021; 17: 564-579.
7. Isung J, Isomura K, et al. - Association of primary immunodeficiencies in parents with psychiatric disorders and suicidal behavior in their offspring. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.4786. Published online February 1, 2023.
8. Anderson JT et al. - Health-related quality of life in primary immunodeficiencies: impact of delayed diagnosis and treatment burden. *Clinical Immunology* 2022; 236: 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108931>.
9. Manusama OR et al. - Psychological symptoms in primary immunodeficiencies: a common comorbidity. *Journal of Clinical Immunology* (2022) 42:695-698.
10. Knuesel I, et al. - Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 643-660. doi: 10.1038/nrneurol.2014.187.
11. Meyer U - Neurodevelopmental resilience and susceptibility to maternal immune activation. *Trends in Neurosciences* 2019; 42: 793- 806. doi.org/10.1016/j.tins.2019.08.001.