

Deficit a carico di uno o più componenti del sistema immunitario può portare a malattie gravi e spesso mortali conosciute come immunodeficienze.

Le immunodeficienze possono essere classificate in due categorie: primarie o congenite, dovute ad un'alterazione genetica che si traduce in un'accresciuta suscettibilità alle infezioni, si manifestano soprattutto nell'infanzia, solo occasionalmente in età avanzata.

Le immunodeficienze acquisite o secondarie si generano in seguito a malnutrizione, tumori disseminati, trattamento con farmaci immunosoppressivi, o infezione delle cellule immunocompetenti, per es. HIV.

CARATTERISTICHE GENERALI:

1. la principale conseguenza dell'immunodeficienza e' un'aumentata suscettibilita' alle infezioni: la natura delle infezioni dipende da quale componente del sistema e' interessato. Un deficit a carico dell'immunita' umorale si traduce in un'accresciuta suscettibilita' ad infezioni di batteri piogeni, mentre alterazioni dell'immunita' cellulo-mediata comportano infezioni da virus o da altri microrganismi intracellulari. Un deficit combinato si accompagna ad entrambe le infezioni.

2. I pazienti con immunodeficienze sono predisposti allo sviluppo di certe forme di cancro. Molti di questi tumori sembrano provocati da virus oncogeni tipo Epstein-Barr (EBV). Cio' vale soprattutto se si ha immunodeficienza a carico dei linfociti T.

3. l'immunodeficienza puo' derivare da difetti a carico della maturazione o dell'attivazione dei linfociti, o da alterazioni nei meccanismi effettori dell'immunita' innata o specifica.

Le immunodeficienze danno un ampio spettro di malattie con caratteristiche molto eterogenee sotto il profilo clinico ed anatomicopatologico.

Immunodeficienze PRIMARIE

La prima malattia da immunodeficienza e' stata descritta nel 1952, ed e' una sindrome: agammaglobulinemia legata al sesso (al cromosoma x): e' provocata da un'alterazione della maturazione dei linfociti B.

Oggi si conoscono molti geni coinvolti in questo tipo di patologie. I vari geni sono coinvolti nei diversi stadi di sviluppo e di maturazione dei linfociti. Se a livello dei B, si avrà un deficit di produzione di Ab, ma questo può essere causato anche da un'alterazione della cooperazione dei T helper. Si ha ridotto livello di Ig sieriche, deficit di risposta alle vaccinazioni, assenza di plasmacellule a livello tissutale, ridotto numero di linfociti B nel sangue periferico e nei tessuti linfoidei.

Malattie da immunodeficienza primaria

- Combinata (SCID)
- Immunodeficienza T (Di George, Atassia teleangectasia)
- Deficit di Immunoglobuline (Agammaglobulinemia X-linked, Deficit sottoclassi IgG, Deficit IgA, Immunodeficienza comune variabile)

Malattie da immunodeficienza primaria

- Associata ad altra patologia (Wiskott-Aldrich)
- Deficit del Complemento
- Deficit dei neutrofili (malattia granulomatosa cronica, sindrome iper-IgE)

SEGNI CLINICI FORTEMENTE SOSPETTI DI IMMUNO- DEFICIT

■ INFEZIONI CRONICHE E RICORRENTI SPECIE DI APP. RESPIRATORIO E INTESTINALE (Spiccata suscettibilita' ad otite, rinite, broncopolmonite)

- Infezioni batteriche gravi (Polmonite)
- Infezioni croniche con frequenti complicazioni
- Infezioni da germi opportunisti, insoliti
- Gli episodi infettivi non spariscono completamente o rispondono inadeguatamente a terapia
- Presenza di deficit ponderale, sintomi intestinali, deficit difese in età neonatale ed infantile

Approccio ad un paziente con infezioni ricorrenti

Valutazione storia familiare, numero di infezioni, ambienti, età, sesso, crescita, sviluppo, altre anomalie o patologie, presenza o assenza dei tessuti linfoidei, screening sierici....

Caratteristiche cliniche del deficit congenito dell'immunità cellulare

- Inizia subito dopo la nascita
- Difficoltà nella crescita e sviluppo
- Infezioni con opportunisti, virus, funghi, protozoi, micobatteri
- Candidiasi “intrattabile”
- Diarrea e malassorbimento

Caratteristiche cliniche del deficit congenito dell'immunità umorale

- Inizio dopo i 6 mesi (perdita delle Ig materne)
- Infezioni respiratorie ricorrenti
- Gravi infezioni (meningiti, sepsi) batteriche (*Haemophilus*, *Streptococco pneumoniae*, *Stafilococchi*), infezioni da *Giardia lamblia* (diarrea)
- Crescita e sviluppo normali

Severe combined immunodeficiency (SCID)

- Incidenza : 1: 50-100000 (Forme recessive o X-linked)
- Diversi difetti cromosomici, genici, enzimatici
- In comune vi è un basso n° di T linfociti maturi
- I B linfociti, pur in n° normale-alto, sono non funzionanti per mancata co-operazione con i T
- Morte entro 1-2 anni per infezioni da opportunisti, virus (a meno di trapianto di midollo)

Caratteristiche del difetto dei T linfociti nella SCID

- Più frequente (50-60 %): Mutazioni nel gene che codifica IL-2 R γ catena (che è in comune con il recettore di numerose citochine, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, indispensabili per la maturazione dei T linfociti)
- Deficit di ADA (accumulo di adenosina tossica per i linfociti immaturi)

- **GENE ADA:** enzima adenosina deaminasi, che e' implicato nella via di salvataggio della degradazione delle purine, catalizzando la deaminazione irreversibile dell'adenosina e della 2'-deossiadenosina ad inosina e 2'-deossinosina.
- Il deficit di ADA porta all'accumulo dei precursori che hanno numerosi effetti tossici, tra cui l'inibizione della sintesi di DNA.

- Sebbene l'ADA sia espresso in numerose cellule, i linfociti in via di maturazione sono piu' sensibili a questi metaboliti.
- Tale deficit porta alla riduzione del numero dei linfociti B e T; la conta linfocitaria, normale alla nascita, diminuisce drammaticamente nel corso del primo anno di vita.

Diagnosi di SCID

- Infezioni precoci respiratorie e intestinali :
polmonite interstiziale da Pneumocisti Carinii,
diarrea, candidiasi orale “intrattabile”
- Infezioni da *Aspergillo*
- Infezioni da germi intracellulari: *Listeria*,
Legionella
- Conseguenze catastrofiche di vaccinazioni con
vaccini vivi

Diagnosi di SCID

- **Anamnesi familiare**
- **Rx torace: assenza dell'ombra timica**
- **Emocromo: linfopenia**
- **Tipizzazione linfocitaria**

Differenziazione

- Segnali di sopravvivenza
- Generazione di un recettore valido
- Selezione del recettore

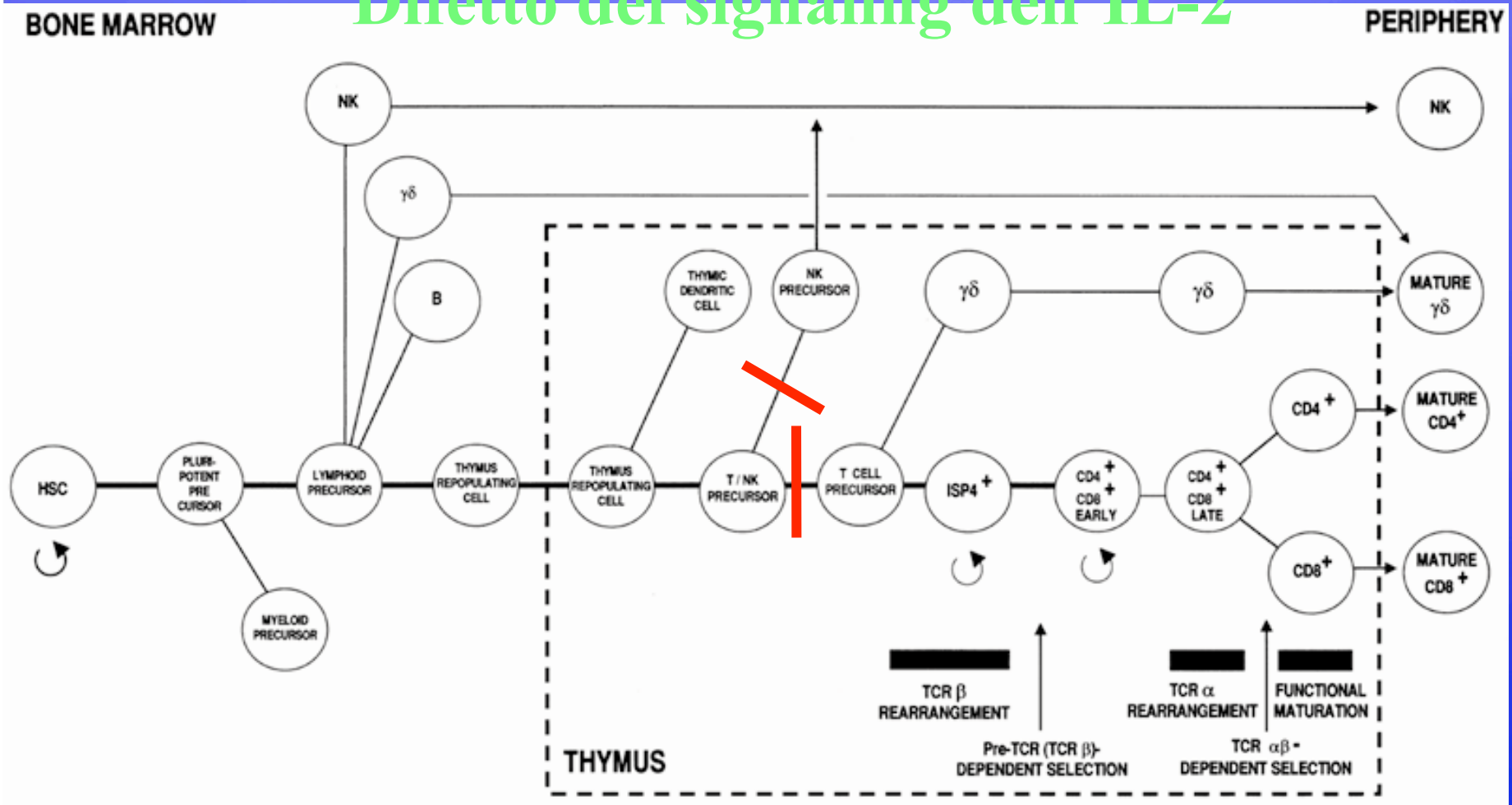
Segnali di sopravvivenza:

- Fattori di crescita
- Stimoli recettore
- Segnali di co-stimolo

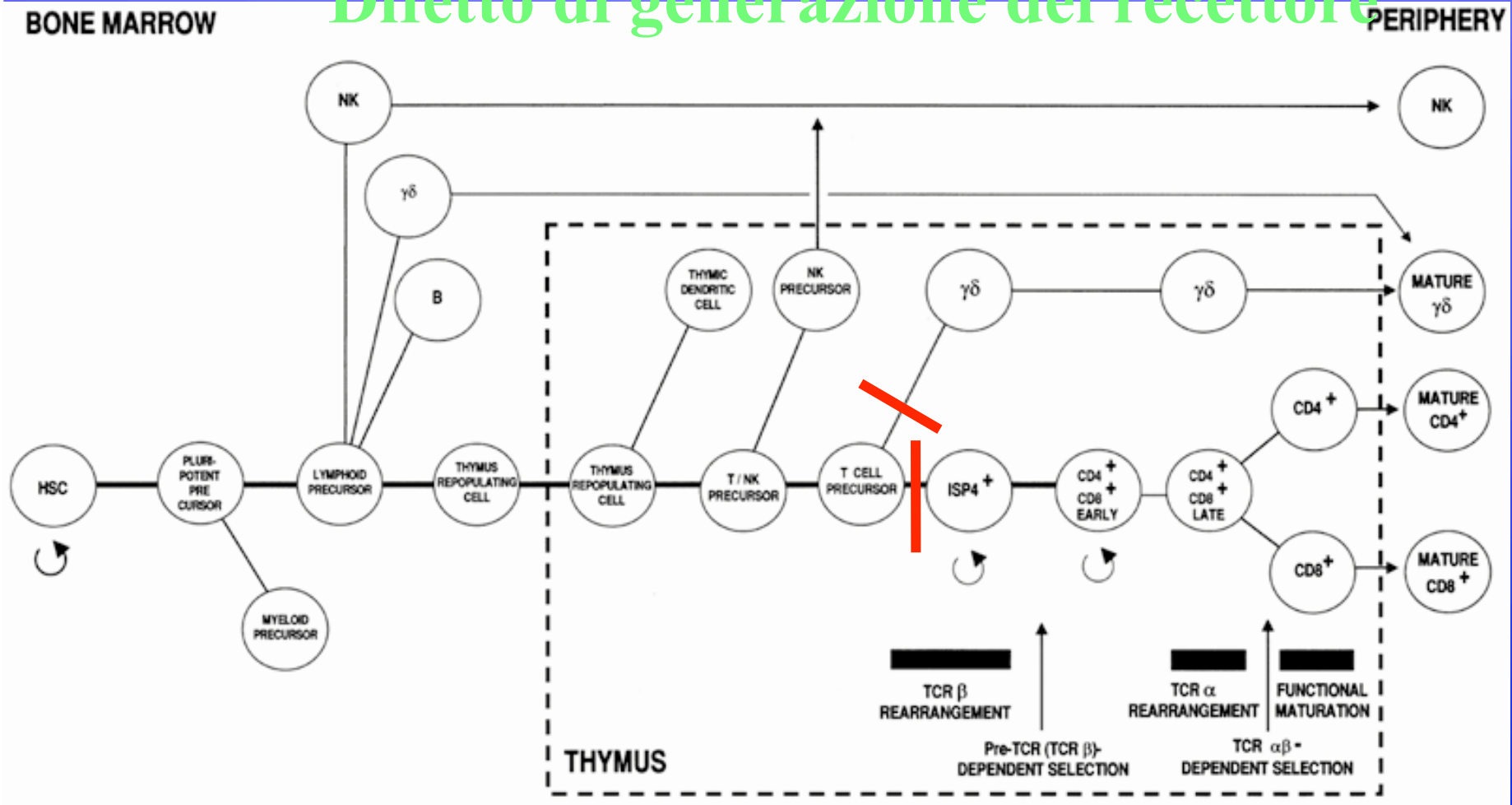
Segnali di morte:

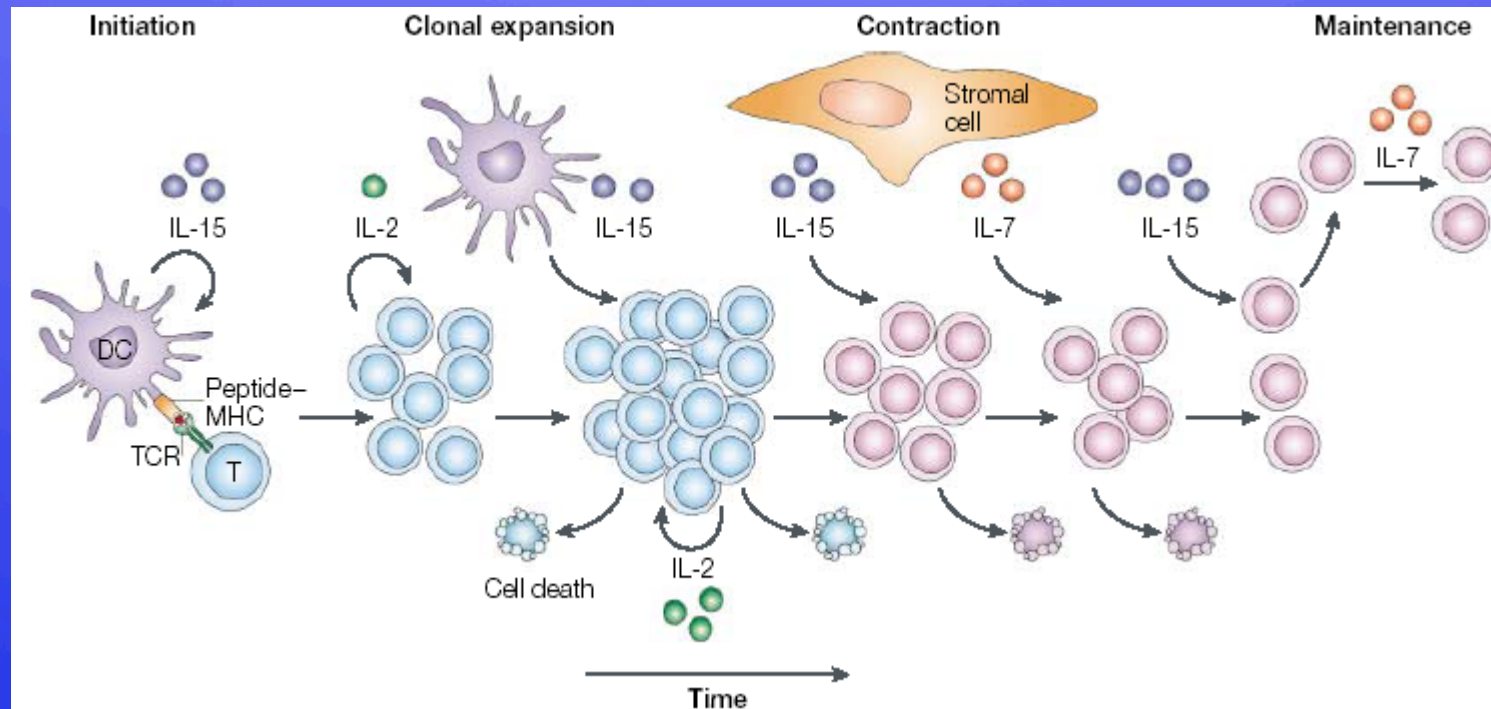
- Deprivazione di fattori di crescita
- Segnali interni di apoptosi (errori nella trascrizione del DNA)
- Segnali esterni di apoptosi (riconoscimento del recettore FAS da parte del FASL; perforazione della membrana; azione di granuli tossici)

Difetto del signaling dell'IL-2



Difetto di generazione del recettore



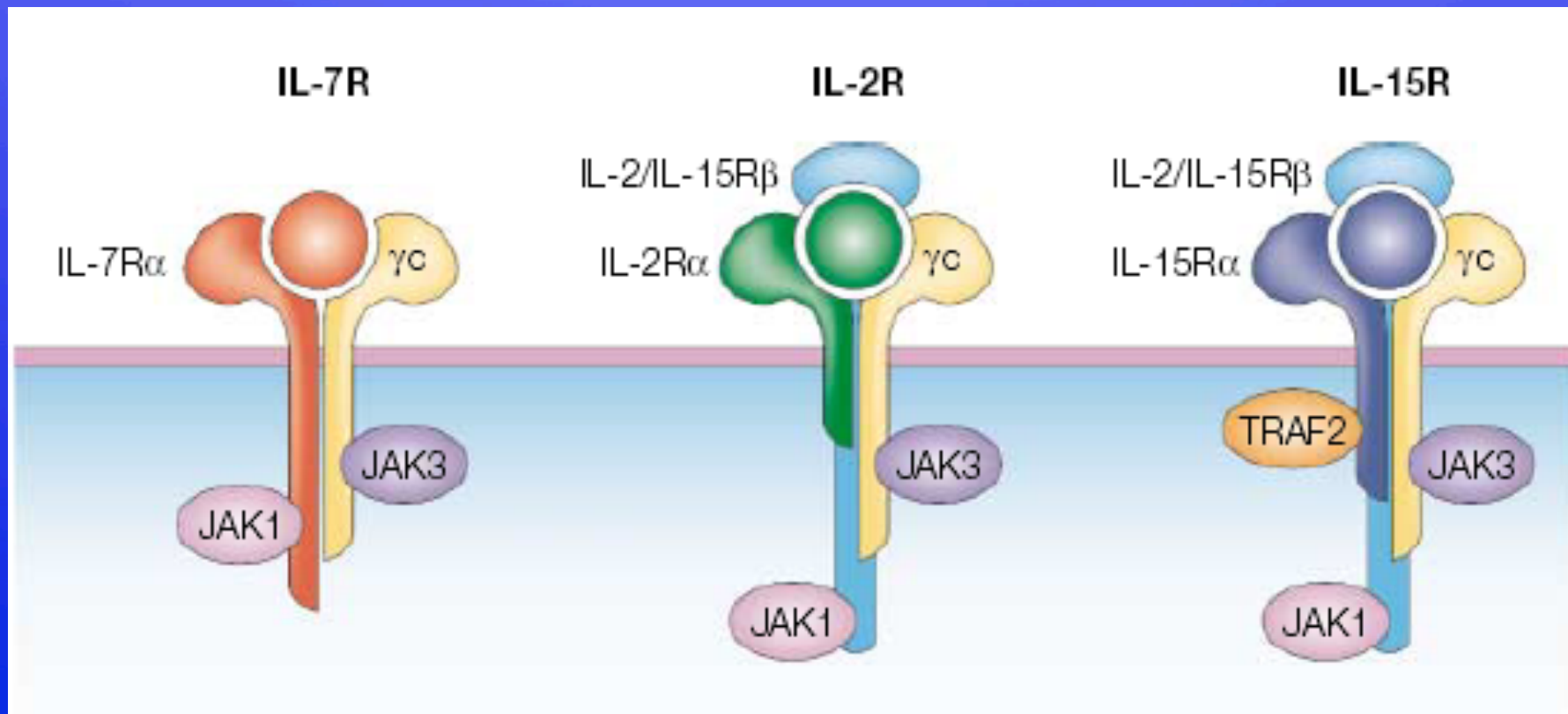


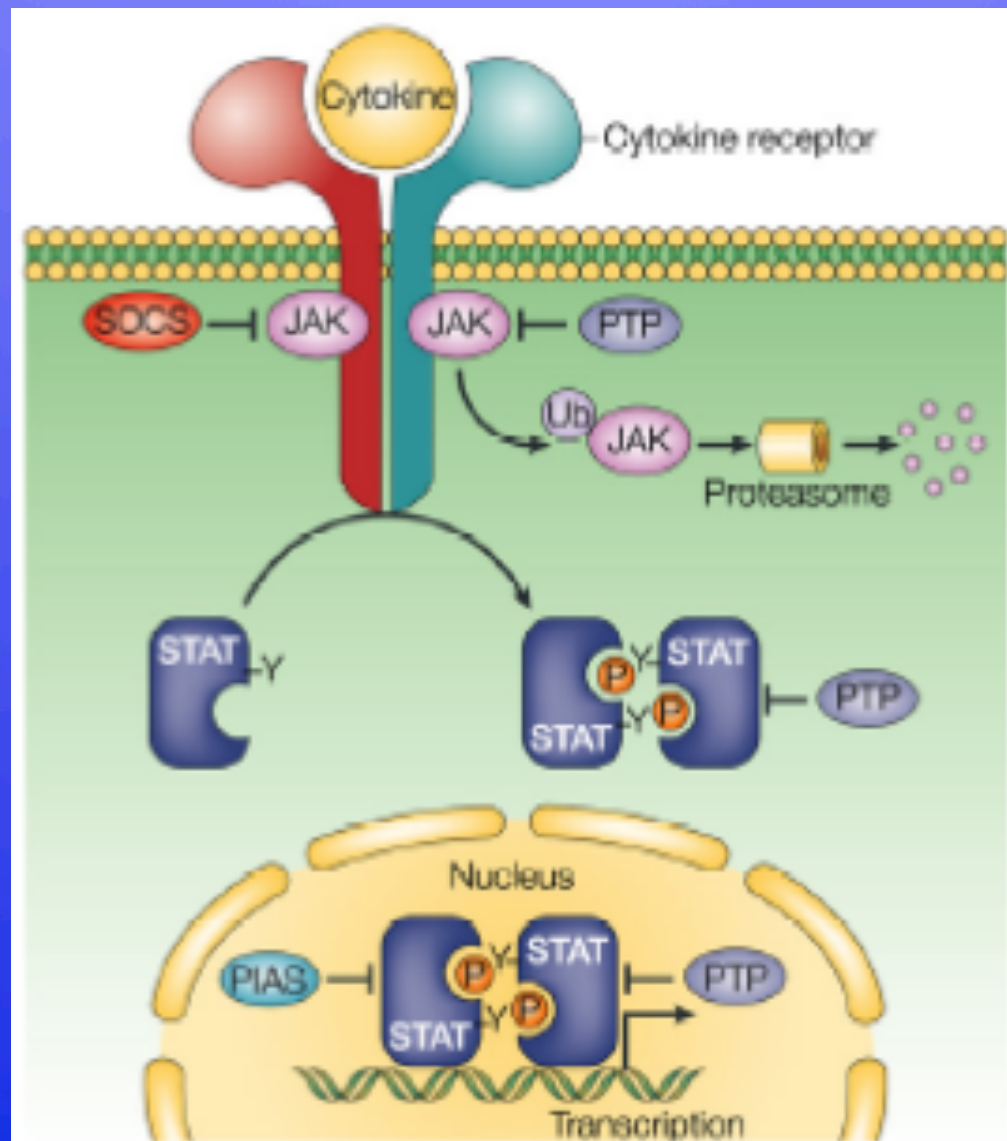
Immunodeficienze

Trasduzione del segnale IL-2 (T- B+ NK-)

IL-2 = citochina necessaria per sopravvivenza e espansione dei T (TCGF)

- X-SCID (assenza della catena gamma del recettore dell'IL-2)
- mutazione di kinasi (Jak3) (signaling dell'IL-2)





Sindrome di DiGeorge

- Insufficiente sviluppo del III e IV arco branchiale con ipoplasia di timo e paratiroidi (alterata omeostasi del calcio e tetania), anomalie cardiache, e facciali
- Difetto genetico autosomico dominante: delezione interstiziale 22q11
- Gravità clinica varia: da grave a parziale linfopenia con moderata immunodeficienza

**Il deficit selettivo dei linfociti T è
quindi conseguenza di un difetto nello
sviluppo. Il meccanismo non è noto.**

S. di Di George: inserzione bassa delle orecchie, frenulo nasale corto



Deficit immunità umorale

- Infezioni ricorrenti con batteri capsulati:
Streptococco pneumoniae, Haemophilus influenzae tipo b
- Se alterazione dell'integrità di cute e mucose:
Stafilococco, gram neg
- Superano regolarmente le infezioni virali, ma non sviluppano immunità permanente (es varicella, morbillo)

Diagnosi di laboratorio di deficit dell'immunità umorale

- Dosaggio IgG, IgA, IgM, IgE, Complemento, emocromo
- Valutazione funzionale dei B linfociti

Diagnosi di laboratorio di deficit dell'immunità umorale

- Quantificazione dei linfociti T e B:
 - T cell (CD3, CD4, CD8, TCR α,β , TCR $\gamma\delta$)
 - B cell (CD19, CD20, CD21, Ig)

Analisi malattia specifica:

espressione CD40 ligando sui B (ridotto/assente nella X-linked agammaglobulinemia con iperIgM)

Agammaglobulinemia X-linked (Bruton)

- Difetto nella tirosina-kinasi (di Bruton)
- Blocco della maturazione dei B linfociti
- Quasi assenza di B linfociti circolanti
- Panipogammaglobulinemia
- Inizio delle infezioni dopo i primi 6 mesi (anticorpi materni circolanti !)

btk: presente nei linfociti B. La sua funzione ancora non e' del tutto conosciuta. La sua mutazione o delezione comporta un'alterazione del pathway attivato dal recettore pre-B, necessario per la prosecuzione della maturazione.

Agammaglobulinemia X-linked (Bruton)

Principi di terapia

- Infusioni di gammaglobuline (0.4 - 0.6 g/Kg ogni 3-4 settimane) allo scopo di mantenere il livello di IgG > 500 mg/dl
- Antibiotici in caso di infezioni (tener conto dei germi più frequentemente in causa))
- Evitare vaccini

Alterazioni congenite delle risposte immunitarie pur in presenza di un numero normale di linfociti T e B maturi diventano di riscontro sempre più frequenti man mano che aumentano le conoscenze sulle basi molecolari dell'attivazione linfocitaria. Queste malattie possono interessare entrambe le classi di linfociti, e si accompagnano ad un deficit dell'immunità umorale o cellulo-mediata, rispettivamente.

Sono state descritte numerose immunodeficienze che interessano selettivamente uno o piu' isotipi anticorpali. La forma piu' comune e' il deficit selettivo di IgA.

Deficit IgA

- Frequenza 1:600
- Infezioni respiratorie ricorrenti di gravità lieve-moderata con batteri capsulati (*Streptococco pneumoniae, Haemophilus*)
- Raramente polmoniti ricorrenti
- Diarrea da *Giardia lamblia*
- 20 % ↑ IgE e manifestazioni atopiche (rinite, asma)

Deficit IgA

- **Possibili anticorpi anti-IgA: reazioni trasfusionali**
- **Aumentata incidenza di malattie autoimmuni: LES, artrite reumatoide, anemia emolitica**
- **Aumentata incidenza di linfomi intestinali**

Vi e' un blocco della differenziazione dei linfociti B in plasmacellule secernenti IgA. Non e' noto se il blocco nella differenziazione dei linfociti B sia dovuto ad un'anomalia intrinseca dei linfociti B , ad una deficitaria cooperazione con i linfociti T helper, magari a causa di una secrezione ridotta di qualche citochina ad es. IL-5 e TGF-beta, o piuttosto ad una mancata risposta dei linfociti B a tali citochine coinvolte nel potenziamento della secrezione di IgA.

Sindrome Iper-IgM legata al sesso

Rara malattia causata da un difetto dello scambio isotipico verso le IgG e le IgA: pertanto, tali Ab sono assenti, e nel siero si osserva un aumento compensatorio dei livelli di IgM.

CD40L (gp39): espressa di norma dai linfociti T: la forma mutante non riesce a interagire con il ligando CD40 presente nei linfociti B, non fornendo così il segnale necessario per effettuare lo scambio isotipico.

Immunodeficienza comune variabile

Gruppo eterogeneo di sindromi, caratterizzato da ipogammaglobulinemie, inefficiente risposta anticorpale alle infezioni, aumentata incidenza di infezioni.

La diagnosi in genere si fa per esclusione dalle altre immunodeficienze.

Immunodeficienza comune variabile

- Prevalenza 1:50.000**
- M = F**
- Presentazione in infanzia o tra i 20 e i 30 anni**

N° di B linfociti circolanti normale (quasi sempre)

Immunodeficienza comune variabile

- Otiti, sinusiti, bronchiti ricorrenti (più gravi che nella immunodeficienza di IgA) sostenute da germi capsulati
- Bronchiectasie (*Stafilococco, Pseudomonas*)
- Diarrea da *Giardia lamblia*
- Raramente polmonite da *Pneumocystis carinii*
- *Zoster* recidivante
- Epatite B e C a decorso più grave

Immunodeficienza comune variabile

In questi pazienti, i linfociti B maturi sono presenti in circolo, ma nei tessuti linfoidei non sono presenti plasmacellule, il che suggerisce la presenza di un blocco nella differenziazione dei linfociti B.

Sono state attribuite a molteplici alterazioni: difetti intrinseci dei linfociti B, mancata cooperazione con i T helper, aumentata attività di cellule “soppressive”. La base genetica non è conosciuta.

Facies della **iper-IgE syndrome**: fronte e mandibola prominenti, piramide nasale larga



Sindrome di Job (iper-IgE)

- Autosomica dominante
- Infezioni cutanee e respiratorie
(ascessi polmonari ricorrenti)
- Eczema cronico
- Alterazioni facciali e scheletriche (scoliosi)
- Iper IgE con eosinofilia (deficit IFN-gamma e TNF- α ?)

LAD: deficit di adesione leucocitaria di tipo 1 e 2

LAD1: Rara malattia, con incapacità di cicatrizzare le ferite. Alterazione dell'adesione all'endotelio, della chemiotassi, della fagocitosi,. Vi e' un'assenza o o un'insufficiente espressione delle integrine beta 2 implicate nell'adesione dei leucociti alle altre cellule. Il gene puo' essere mutato o trascritto in modo minore.

LAD2: il difetto non e' delle integrine ma e' causata dall'assenza di sialil-Lewis X, il ligando carboidratico espresso dai neutrofili che consente l'interazione con le selectine espresse sull'endotelio attivato.. Vi e' una mutazione del gene che codifica una fucosiltransferasi coinvolta nella sintesi della componente carboidratica.

Grave gengivostomatite ed erosione dentale in
un bambino di 2 anni affetto da deficit dei
neutrofili (LAD)



Gengivite e periodontite



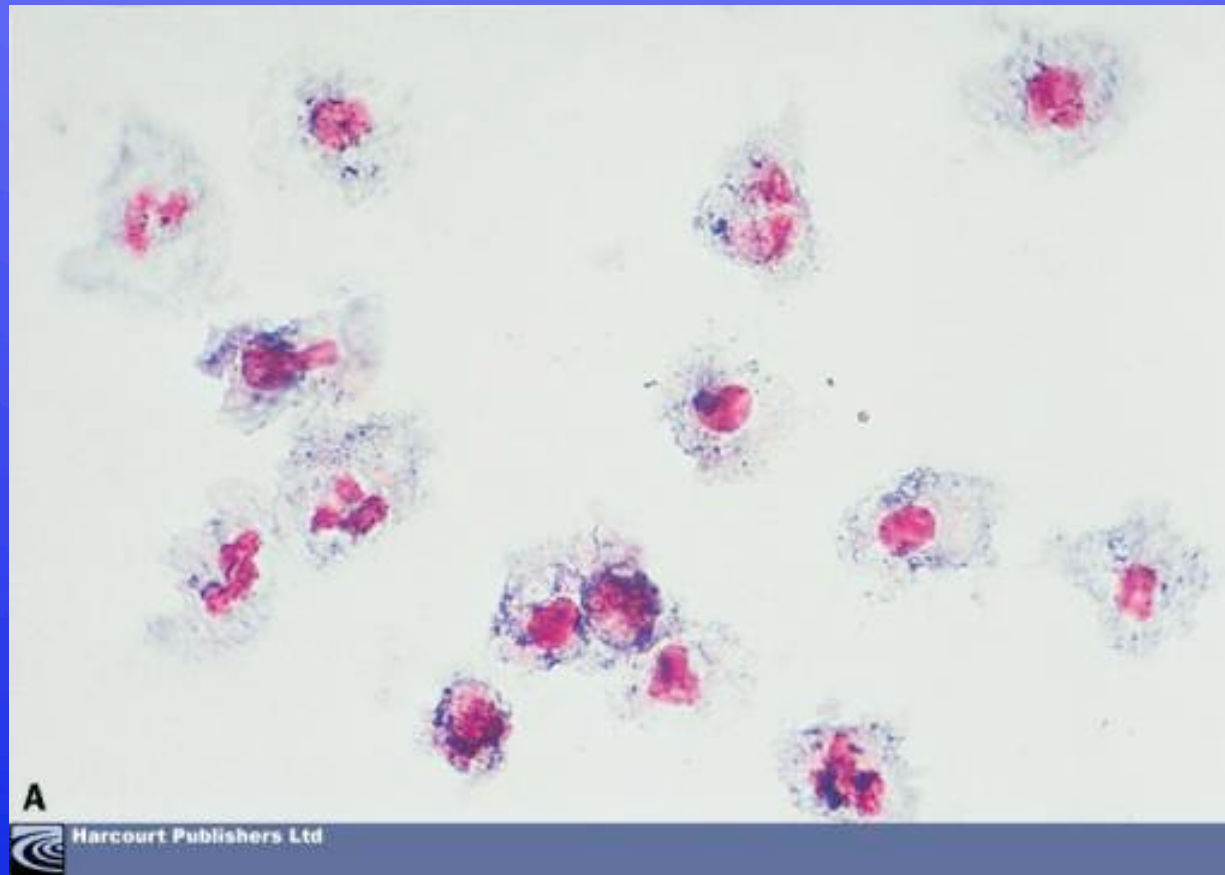
Infezione della cute in deficit neutrofili
(LAD): incapacità a formare pus e a
demarcare il processo infiammatorio



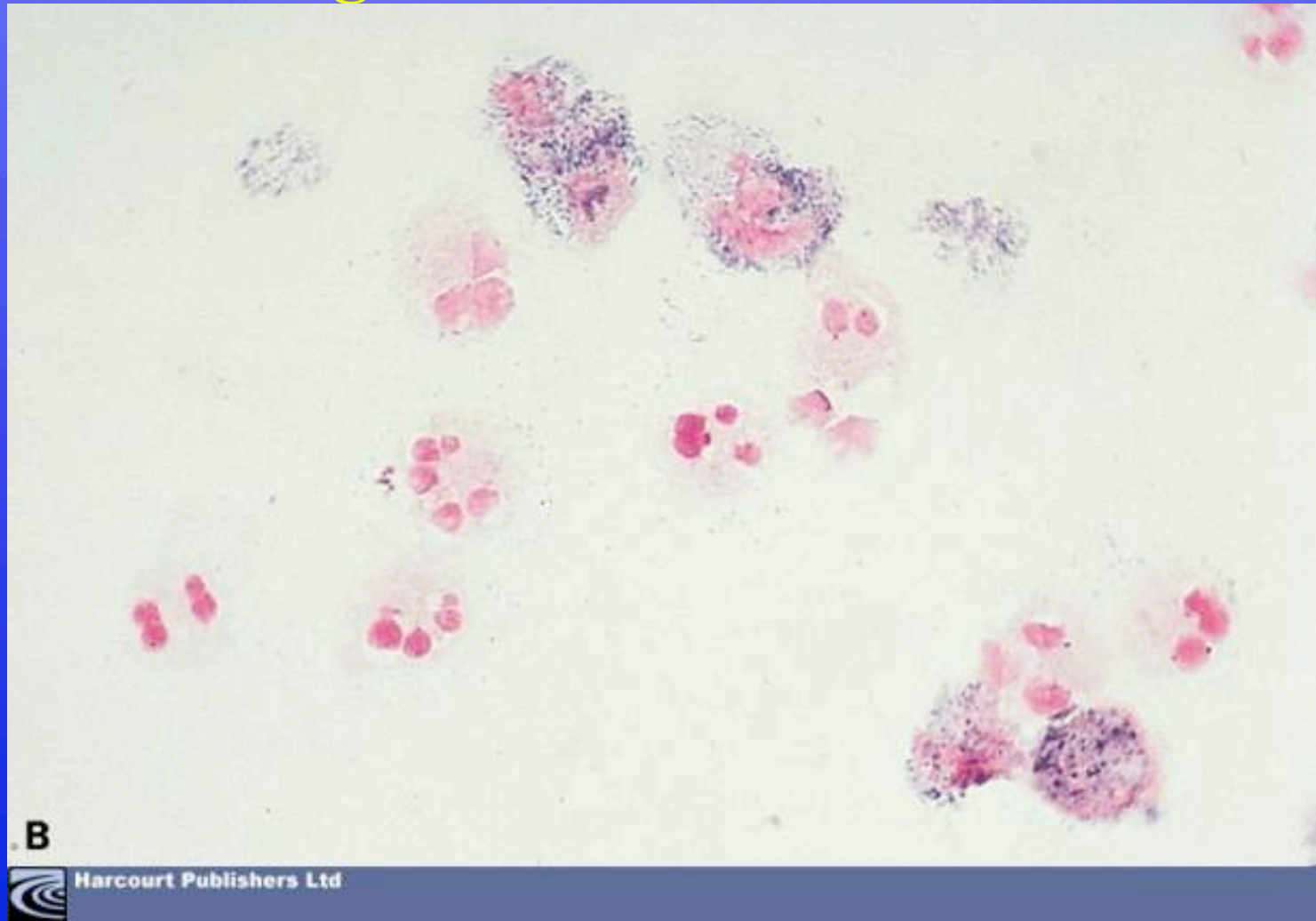
Malattia granulomatosa cronica (CGD)

- **Comprende un gruppo di malattie ereditarie rare con fenotipo comune: 1:1000000**
- **Deficit di NADPH ossidasi**

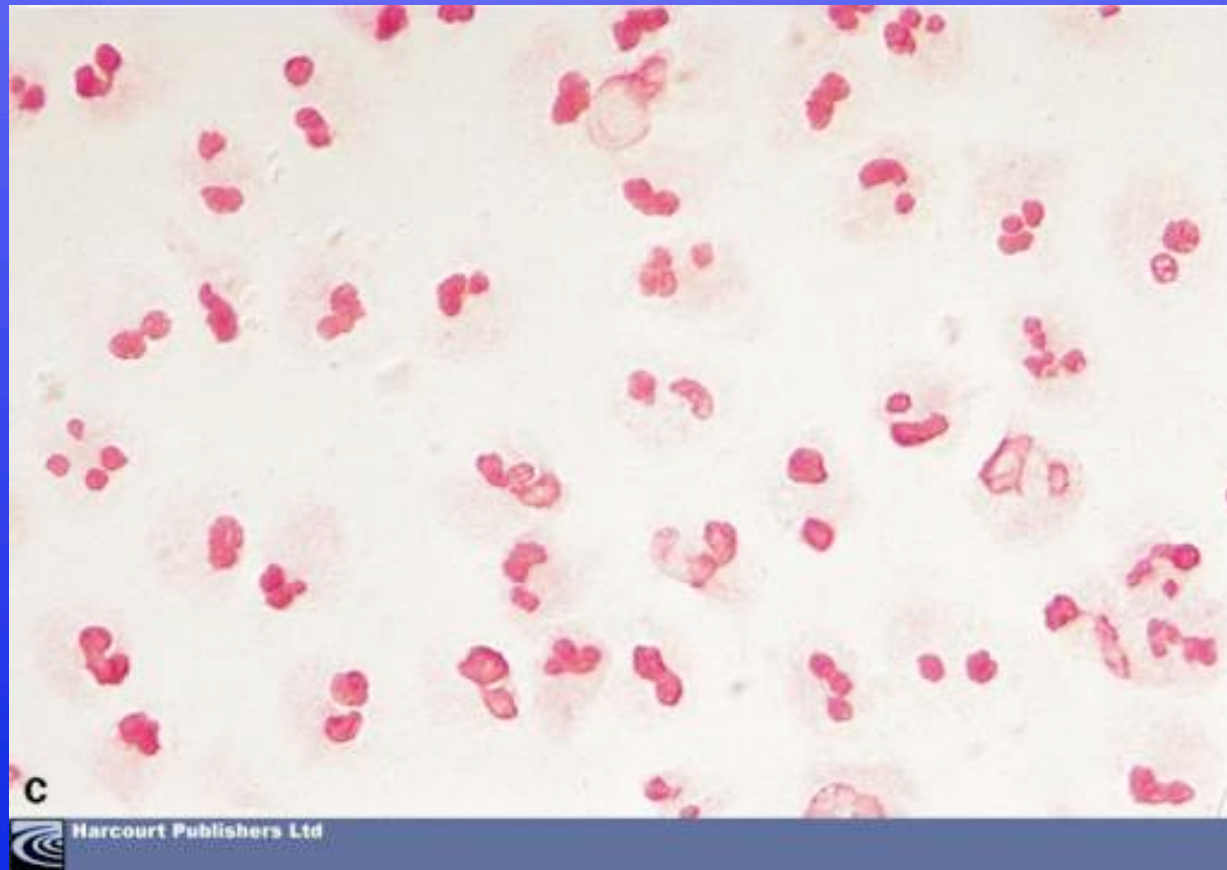
Il nitroblue di tetrazolio (NBT) è ridotto dai neutrofili normali, che mostrano depositi blue-viola.



**NBT test in un portatore di CGD: solo metà
dei neutrofili riducono il NBT, mostrando
granuli blue-viola**



NBT test in un paziente affetto da CGD: i neutrofili non riducono il NBT : assenza dei granuli granuli blue-viola



Infezioni in corso di neutropenia (PMN < 500/ml)

- Gram positivi: *Stafilococchi* , *Streptococco*
- Gram negativi: *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*,
Enterobacteriacee
- Miceti: *Candida*, *Aspergillo*

Mutazione di una componente dell'enzima ossidasi fagocitica, il più delle volte il citocromo di membrana b558, noto anche come phox.

La mutazione comporta una perdita della produzione di anioni superossido, un intermedio reattivo dell'ossigeno che rappresenta uno dei principali meccanismi microbici utilizzati dai fagociti.

L' insufficiente produzione di intermedi reattivi dell'ossigeno si traduce nell'incapacita' di uccidere i microbi fagocitati.

L'IFN gamma stimola la trascrizione del gene *phox*, stimolando così i neutrofili a produrre ioni superossido. Viene usato come terapia.

Tali infezioni non vengono debellate dai fagociti, gli agenti patogeni responsabili stimolano risposte cellulo-mediate croniche, che si traducono in una stimolazione persistente dei macrofagi da parte dei linfociti T e di granulomi contenenti un gran numero di macrofagi attivati.

La malattia e' spesso fatale, e non e' facilmente curabile con una terapia antibiotica aggressiva.

Infezioni in corso di deficit dell'immunità cellulare

- Batteri: *Legionella*, *Salmonella*, *Listeria*, *Micobatteri*
- Miceti: *Criptococco*, *Candida*, *Histoplasma*
- Virus: *CMV*, *Varicella-Zoster*, *Herpes simplex*, *EBV*, vaccini vivi (*morbillo*, *parotite*, *rosolia*, *polio*)
- Protozoi: *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma*, *Strongiloides*, *Criptosporidia*

Infezioni in corso di deficit dell'immunità umorale

- Batteri: *Streptococco pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*
- Virus: *Enterovirus*
- Protozoi: *Giardia*

Sindrome di Wiskott-Aldrich

Associata a malattie congenite: incapacita' di produrre Ab in risposta ad Ag polisaccaridici T-indipendenti. Di conseguenza, aumentata suscettibilita' ad infezioni da parte di batteri piogeni capsulati. Con l'eta' il quadro clinico peggiora sempre di piu'.

Il gene coinvolto codifica per una proteina citosolica espressa solo nelle cellule di derivazione midollare, che interagisce con proteine tipo Grb2 e piccole proteine appartenenti alla famiglia Rho, che controllano il citoscheletro. Vi e' in generale una diminuita migrazione delle cellule infiammatorie nei focolai di flogosi.

S.D.I.-MAPPA CROMOSOMICA DIFETTI GENETICI

MALATTIA

DIFETTO

Immunodeficienza Combinata Grave

Xq13.1-13.3

Agammaglobulinemia

Xq21.3-22

Immunodeficit con iper-IgM

Xq26-27

Sindrome di Wiskott-Aldrich

Xp11.22-11.3

Deficit di ADA

20q13

Deficit di CD8

2q12

Atassia-teleangectasia

11q23.1

CHE COS'E' L'A.I.D.S.?

L'A.I.D.S. o S.I.D.A. è una sindrome da immunodeficienza acquisita.

E' uno stato patologico in cui si ha la riduzione delle funzioni del sistema immunitario la cui causa non è congenita ma dipende da cause esterne.

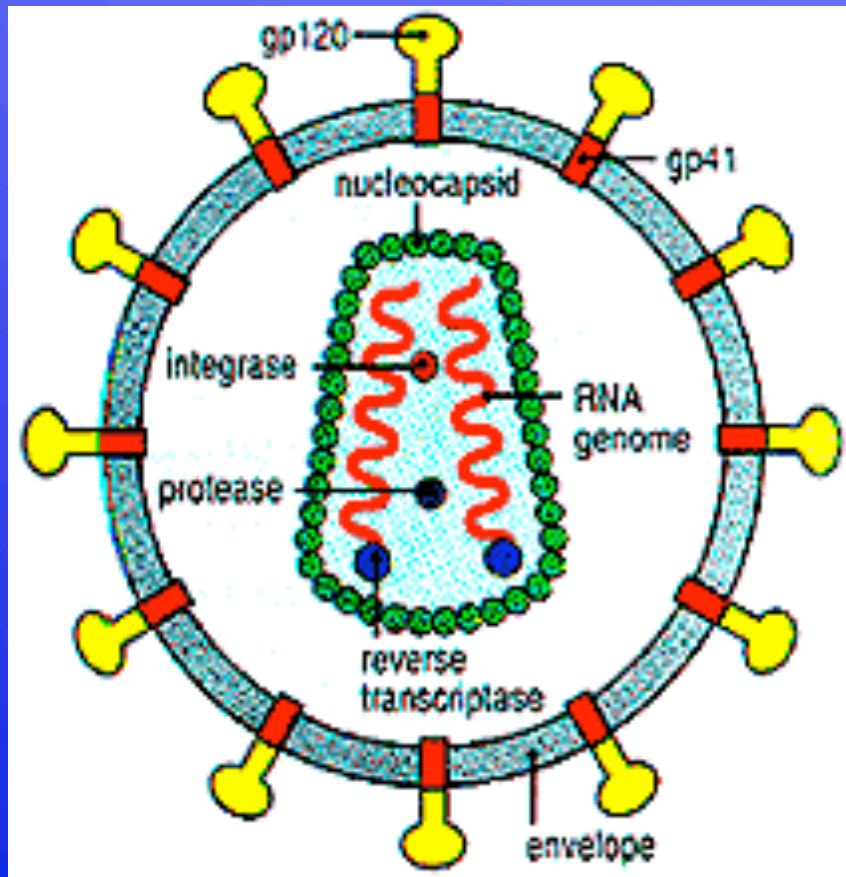
Il virus H.I.V. è la causa dell'immunodeficienza acquisita

HIV & AIDS

- **HIV: agente eziologico dell' AIDS (Sindrome da Immunodeficienza Acquisita)**
- **HIV-1 è il più diffuso a livello mondiale**
- **HIV-2 è localizzato prevalentemente nella zona del west-Africa**
- **HIV-2 è meno virulento di HIV-1**
- **Principale cellula bersaglio:
Linfocita T-helper**
- **Virus a RNA monoelicoidale della famiglia Retroviridae, genere Oncornavirus**
- **E' un retrovirus: possiede l'enzima DNA-polimerasi (RNA-dipendente) denominato *transcriptasi inversa***

H.I.V.

Struttura



- **NUCLEOCAPSIDE:**
Core: RNA a singola elica + enzimi (integrasi, trascrittasi inversa)
Capside: involucro proteico
- **PERICAPSIDE:**
rivestimento membranoso + antigeni (gp41, gp120)

HIV & AIDS

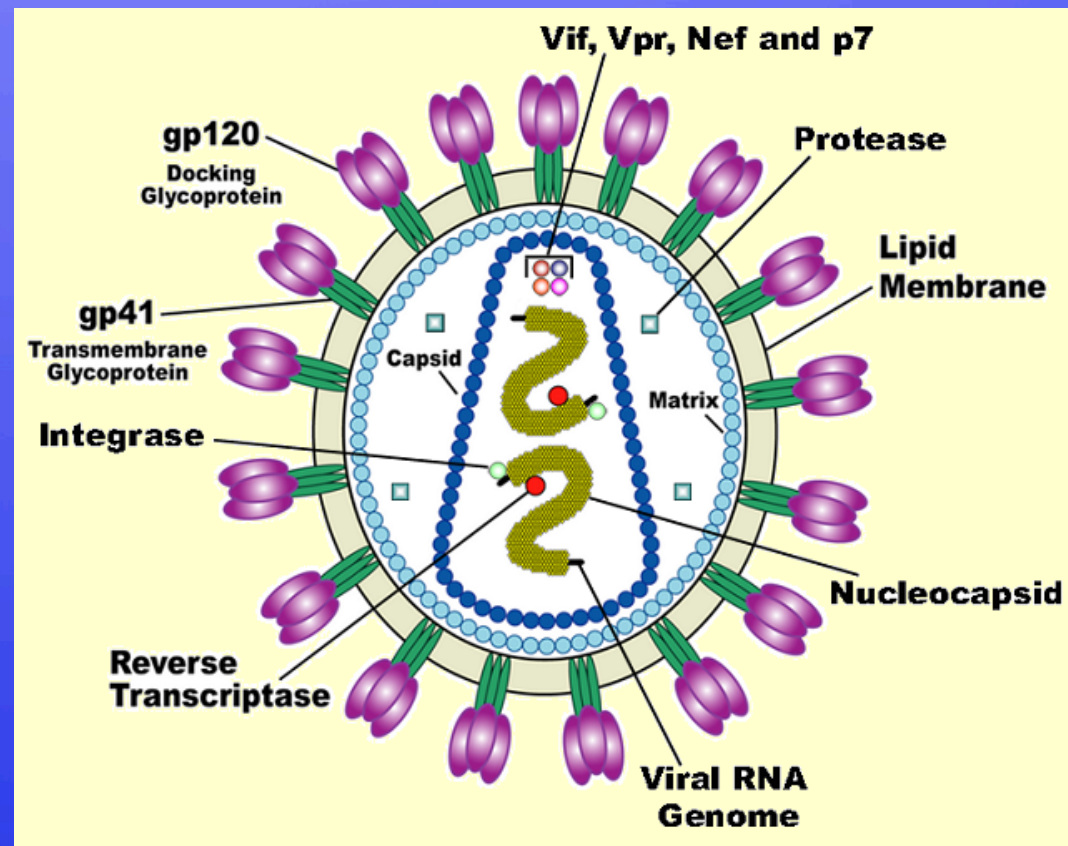
Diametro: 110 nm

- envelope

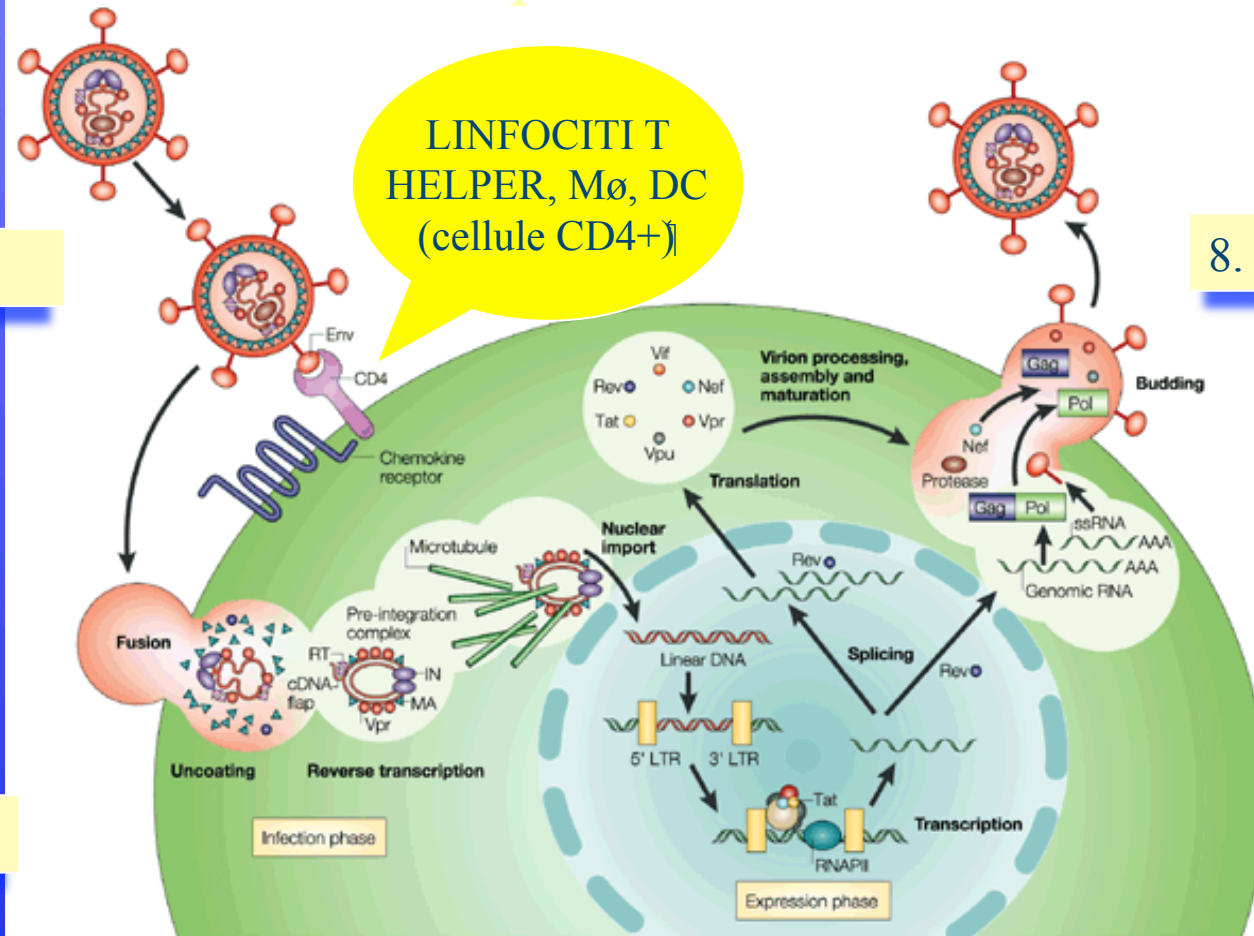
- transmembrane gp41
- surface gp120
- matrix protein (MA) p17

- core

- capsid proteins (CA) p24
- nucleocapsid protein (NC) p7 and p6
- protease (PR) p10
- reverse transcriptase (RT) p66/p51
- integrase (IN) p32
- 2 (+)ssRNA molecules



Ciclo replicativo di HIV



1. Legame

2. Fusione

3. Uncoating

4. RT

5. Trasporto nucleare e integrazione

6. Trascrizione

7. Sintesi

8. Gemmazione

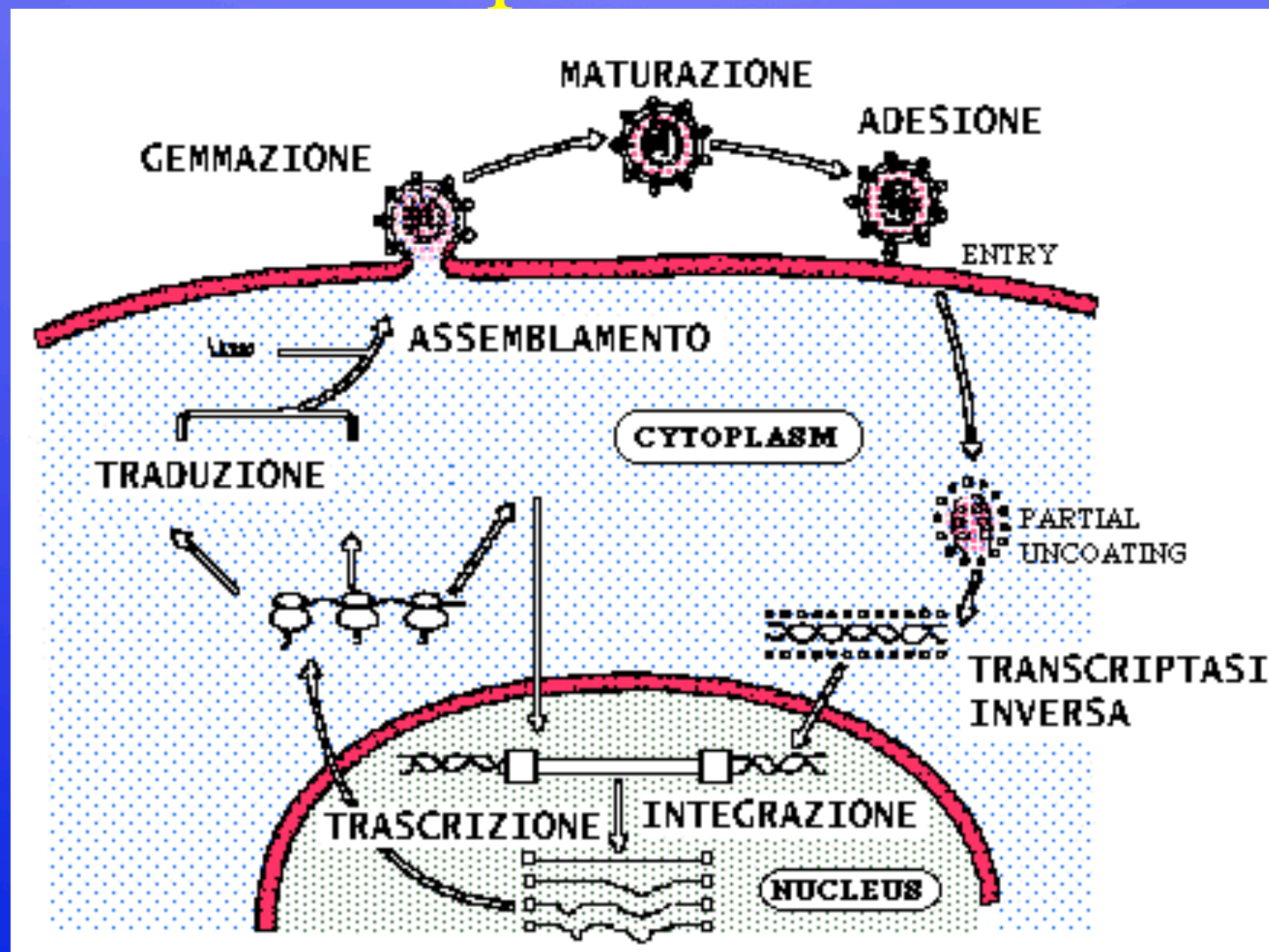
ORIGINE E DIFFUSIONE

- Da un Virus delle scimmie (SIV), originario dell'Africa, potrebbe essersi evoluto recentemente l'HIV-2, (virus capace di infettare sia l'uomo che le scimmie).
- Dall'HIV-2 si è passati alla forma HIV-1 più virulenta, che si è diffusa in Europa e negli USA.

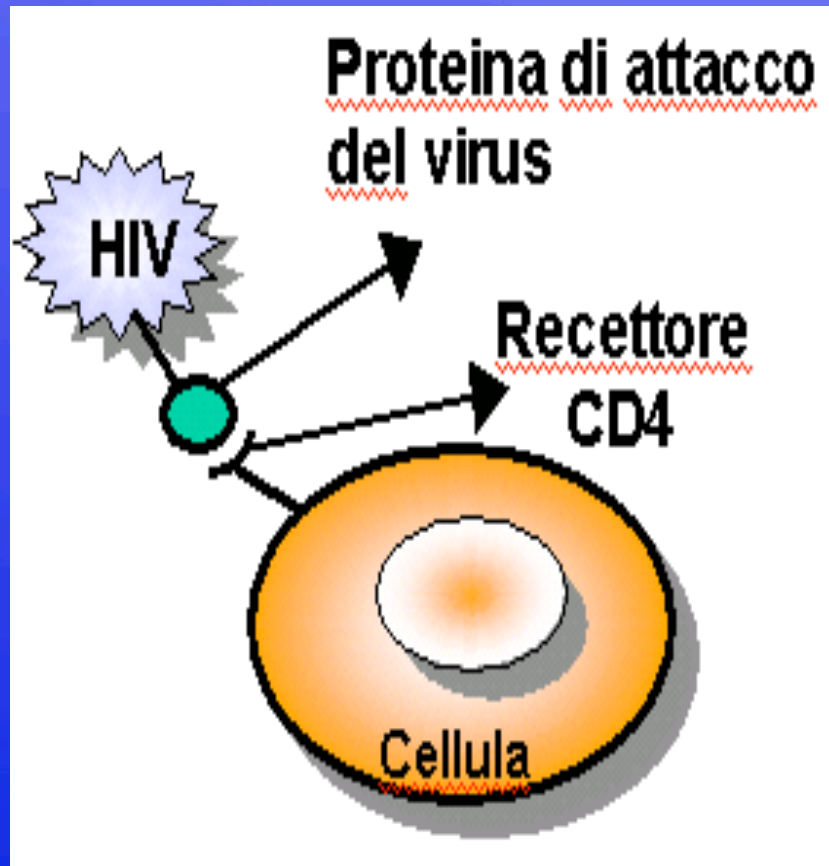
A chi va il merito della scoperta ?

- 1980-1983. Si riscontrano rare forme tumorali e polmoniti associate a immunodeficienza in omosessuali.
- 1983. **Luc Montagnier** isola il virus dai linfonodi di un malato e lo chiama LAV.
- 1984. Robert Gallo isola lo stesso virus che verrà poi chiamato HIV.
- 1985. Viene dimostrato che il virus HIV si trasmette per via sessuale oltre che con il sangue.

Ciclo di replicazione del virus



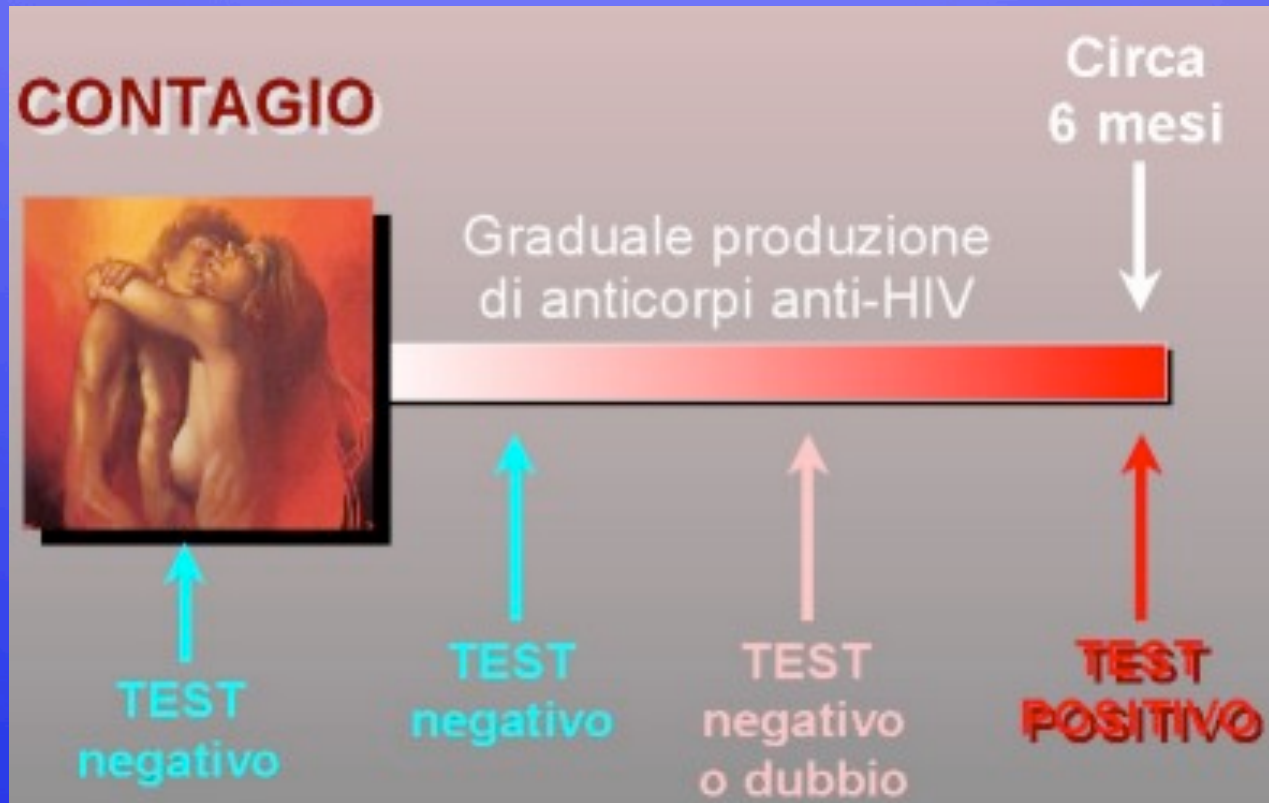
Cellule bersaglio



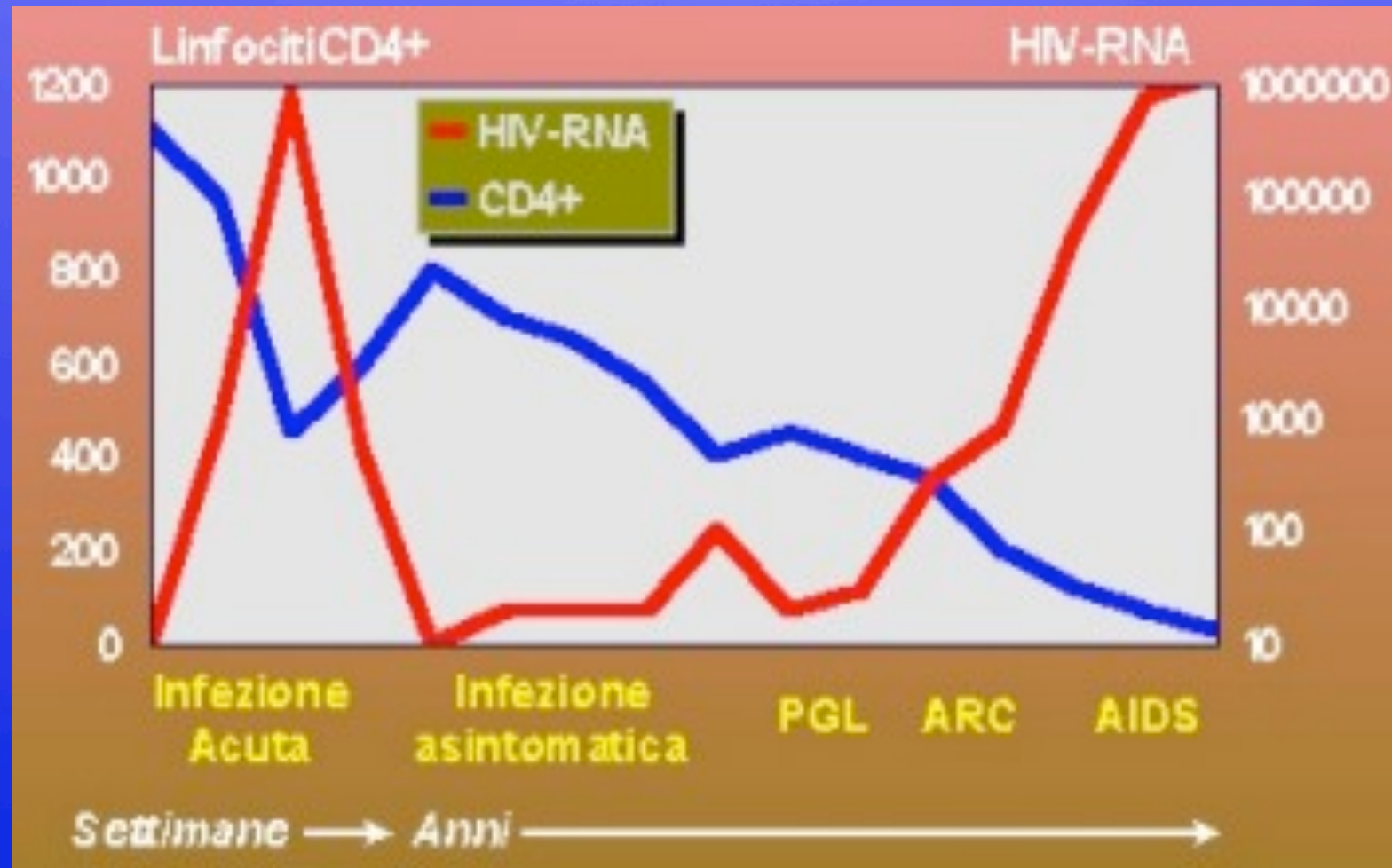
Cellule con recettori CD4

- Linfociti T
- Macrofagi
- Cellule nervose

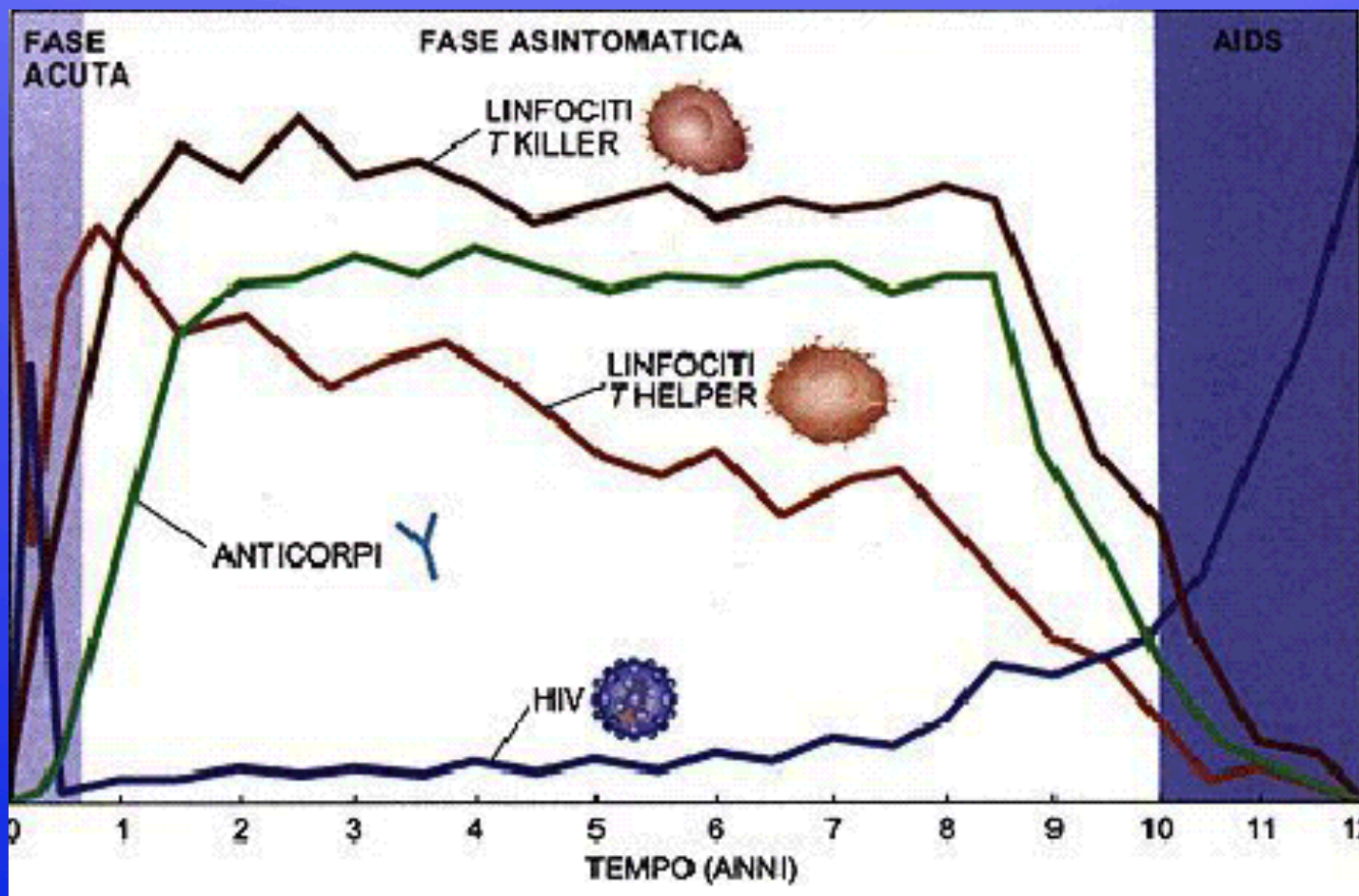
Periodo finestra



FASI DELLA MALATTIA 1



FASI DELLA MALATTIA



Patologie nella fase di AIDS conclamata

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

- Infezioni fungine (Candidosi)
- Infezioni virali (Citomegalovirus, Herpes)
- Infezioni da Protozoi (Toxoplasmosi cerebrale)
- Infezioni batteriche (Polmoniti, Sepsi da salmonella, Tubercolosi)
- Neoplasie: Sarcoma di Kaposi, Linfomi Non-Hodgkin
- Patologie specifiche: AIDS - dementia complex (ADC)

QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE

- I pazienti **sintomatici** ;
- I pazienti **asintomatici con linfociti CD4 < 500/mm³**. Alcuni esperti ritengono che la decisione di trattare i pazienti **asintomatici** con livelli di linfociti CD4 > 300-350/mm³, debba tuttora essere considerata caso per caso, attraverso l'analisi di elementi aggiuntivi quali il livello di replicazione virale o la velocità di decremento dei linfociti CD4

SCELTA DELLE COMBINAZIONI

La terapia antiretrovirale in Italia si avvale di dodici farmaci che appartengono a diverse classi:

- inibitori nucleosidici della transcriptasi
- inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa
- inibitori della proteasi

L'avvento dell' Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART), un cocktail di inibitori dell' HIV transcriptasi inversa e proteasi, ha determinato un notevole controllo della carica virale e della progressione della malattia nei pazienti infetti da HIV.

Cio' nonostante,

1. Un' epidemia globale di infezione da HIV-1
2. L'emergenza verso ceppi di virus resistenti ai farmaci
3. Un significativo "fardello da pillole"
4. E numerosi effetti collaterali

sono problemi che richiedono lo sviluppo di una nuova classe di farmaci anti-retrovirali.

Infatti, con l'eccezione dell'unico approvato "fusion inhibitor" Enfuvirtide (T-20 or Fuzeon), i farmaci attuali in uso nella terapia contro HIV, sono target di enzimi virali: transcriptasi inversa, proteasi e integrasi.

Il processo di "ingresso virale" nella cellula ospite puo' fornire spunto per nuovi anti-HIV-1 targets per lo sviluppo di una nuova classe di composti chiamati "*entry inhibitors*".

Altre immunodeficienze acquisite

Quelle a cause diverse dall'HIV sono le piu' comuni. Su base eziologica, possiamo suddividerle in due gruppi: nel primo gruppo, l'immunosoppressione puo' verificarsi come complicanza biologica di un altro processo morboso; nel secondo gruppo si possono includere le immunodeficienze iatrogene, che possono manifestarsi come complicanza di terapie somministrate per altre malattie.

Immunodeficit acquisiti

in corso di processi infettivi

in corso di neoplasie

in corso di malattie autoimmuni

in corso di malattie con perdita proteine

in corso di diabete, insufficienza renale,

insufficienza epatica

malnutrizione

trattamenti immunosoppressivi

sindrome di Down

Si pensa che le alterazioni metaboliche che insorgono in seguito alla malnutrizione possono influenzare negativamente anche la maturazione e la funzione delle cellule del sistema immunitario.

Nei pazienti neoplastici, per es., la chemioterapia e la radioterapia sono dotati di effetto citotossico per i linfociti maturi ed in via di differenziamento, per i precursori dei granulociti e dei monociti.

Un'immunosoppressione iatrogena e' spesso dovuta a terapie farmacologiche che uccidono o inattivano funzionalmente i linfociti. Alcuni farmaci vengono somministrati intenzionalmente per attenuare le risposte immunitarie del paziente, ad esempio per impedire il rigetto di organi trapiantati. Tali farmaci sono la ciclosporina e i corticosteroidi.