

# Il sospetto di immunodeficienza primitiva

Silvia Ricci

Immunologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, Ospedale Pediatrico Universitario A. Meyer, Centro Jeffrey Modell per Immunodeficienze, Firenze

Le immunodeficienze primitive (IDP), sono malattie rare la cui frequenza complessiva è stimata circa di 1/5000 nella popolazione generale. Tale dato sarà destinato a numerose e continue variazioni nel prossimo futuro, dato che negli ultimi anni, grazie all'utilizzo di nuove metodiche di analisi genetica (*Next Generation Sequencing*), vengono descritti ogni anno decine di nuovi deficit immunologici. Si conoscono attualmente più di 230 geni responsabili di varie forme di IDP<sup>1</sup>. Tale rivoluzione "culturale" nella diagnostica delle IDP ha condotto alla scoperta di alcune forme dallo spettro clinico molto eterogeneo, spesso differenti dalle forme classiche conosciute fino ad ora. Tuttavia, queste forme "non convenzionali" sono attualmente molto più rare delle forme classiche. Il pediatra di famiglia, insieme all'auspicabile implementazione dello screening neonatale per le IDP, gioca sicuramente un ruolo chiave nella possibilità di formulare una diagnosi precoce, quantomeno di tutte le forme classiche, che sono le più comuni. Data l'evoluzione naturale spesso drammatica delle IDP, la diagnosi precoce è essenziale: permettendo una presa in carico corretta di questi pazienti, se ne riduce morbilità e mortalità. Questo articolo si pone come obiettivo quello di ricordare i principali segnali di allarme per IDP, e le prime indagini da eseguire in caso di sospetto.

## QUANDO BISOGNA SOSPETTARE UN'IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA?

È sicuramente un compito difficile ad oggi stilare una lista di campanelli d'allarme esaustiva. Tuttavia, se un soggetto presenta due o più dei "10 Warning

Signs of Primary Immunodeficiency" stilati nel 1993 dalla Jeffrey Modell Foundation (Fig. 1)<sup>2</sup> il sospetto di una forma di IDP diventa concreto. Tali criteri, dunque, risultano ancora attuali almeno per quanto riguarda tutte le forme classiche che rappresentano la maggioranza dei casi. Una scrupolosa raccolta della storia clinica del bambino e della sua famiglia riesce a orientare il sospetto in modo corretto<sup>3</sup>.

## ANAMNESI FAMILIARE E FIOLOGICA

Il pediatra di famiglia indagherà se nella storia familiare del bambino ci sono soggetti che hanno presentato immunodeficienza, autoimmunità, o casi di morte prematura. I casi di morte idiopatica dell'infanzia possono essere causati da infezioni dal decorso talmente fulminante che possono far sospettare un deficit del sistema immunitario misconosciuto. Come per ogni condizione clinica ereditaria, inoltre dovrà essere posta la massima attenzione nel valutare l'eventuale grado di consanguineità tra i genitori del paziente. Durante la raccolta dell'anamnesi fisiologica sarà importante soffermarsi sulla crescita staturponderale del paziente. Infatti, come ogni malattia cronica, anche le immunodeficienze possono essere associate ad un ritardo di crescita staturponderale. Tuttavia, sono stati scoperti nel corso degli ultimi anni, anche deficit immunitari che si caratterizzano per un esordio tardivo, e un fenotipo *mild*, non associati a crescita scadente. Anche le caratteristiche dell'alvo sono informative del corretto funzionamento del sistema immunitario che è così largamente espresso a livello delle mucose gastrointestinali. Un'immunodeficienza può dare il primo segno di sé con un quadro di diarrea

Figura 1.

10 campanelli di allarme delle IDP <sup>7</sup>.

# 10 CAMPANELLI DI ALLARME delle Immunodeficienze Primitive

Le Immunodeficienze Primitive (IDP) sono responsabili di infezioni ricorrenti o insolitamente difficili da trattare in bambini e adulti.  
 1 persona su 500 è affetta da una delle Immunodeficienze Primitive attualmente conosciute.  
 Se tu o qualcuno che conosci presenta almeno due dei seguenti Campanelli di Allarme, parlane con il tuo medico per escludere un'Immunodeficienza Primitiva.

- 1** Quattro o più otiti in un anno
- 2** Due o più gravi sinusiti in un anno
- 3** Più di due mesi di terapia antibiotica con scarso effetto
- 4** Più di due polmoniti in un anno
- 5** Scarso accrescimento staturoponderale
- 6** Ascessi ricorrenti della cute e di organi interni
- 7** Mughetto persistente o altre candidosi dopo l'età di un anno
- 8** Necessità di terapia antibiotica e.v. per ottenere la guarigione
- 9** Due o più infezioni agli organi interni
- 10** Storia familiare di Immunodeficienze primitive

Servizio presentato da:

Questa informativa è realizzata dalla Medical Advisory Board Jeffrey Modell Foundation. La consultazione con gli esperti di immunodeficienza primaria è fortemente consigliato. © 2013 Jeffrey Modell Foundation

cronica persistente, intrattabile, con o senza malassorbimento, a volte ad eziologia infettiva, altre volte autoimmune o autoinfiammatoria <sup>4</sup>.

### INFEZIONI FREQUENTI, DURATURE E GRAVI

Nel contesto dell'anamnesi prossima e remota dobbiamo raccogliere attentamente le informazioni disponibili sul tipo di infezioni che il bambino ha presentato. Infatti, è noto che le IDP classiche sono caratterizzate da una maggiore suscettibilità nei confronti delle infezioni che, rispetto a un paziente immunocompetente, saranno più frequenti, più durature e più gravi. Ogni bambino, per fisiologica immaturità del sistema immunitario, in un anno può presentare infezioni ricorrenti. Un bambino immunodeficiente presenterà infezioni ricorrenti che potranno essere caratterizzate da un esordio precoce, precedente all'inserimento in comunità, da infezioni frequenti anche in estate o dal fatto che spesso la ricorrenza delle infezioni si trasforma in persistenza o cronicità. Particolare attenzione, bisogna rivolgere alle infezioni durature che tardano a rispondere al trattamento antibiotico per via orale, che richiedono l'ospedalizzazione per ricevere una terapia antimicrobica per via endovenosa, magari prolungata, o che necessitano di interventi medici di supporto (come per esempio un ricovero presso una terapia intensiva). Lo studio dell'eziologica dell'infezione può darci molte informazioni sulla natura dell'immunodeficienza sottostante. Nel caso di un difetto dell'immunità umorale solitamente il bambino inizia a presentare infezioni batteriche a partire dal 6°- 8° mese di vita, ovvero quando si riducono gli anticorpi materni passati per via trans-placentare durante la gravidanza. Nel caso di immunodeficienza primitiva severa, invece, il difetto riguarda sia il compartimento cellulare che quello umorale e pertanto le infezioni saranno più precoci e saranno causate da infezioni batteriche, virali e fungine <sup>5</sup>. Ma anche un germe insolito, un germe commensale, che è innocuo per la maggior parte della popolazione generale, può rappresentare una grave minaccia per il bambino con immunodeficienza severa. Nel caso anche di una sola infezione da parte di un germe opportunisto come lo *Pneumocystis jirovecii*, bisogna

sempre sospettare un'immunodeficienza. Da qualche anno, inoltre, conosciamo anche deficit immunitari che riguardano meccanismi molto specifici alla base dell'immunità innata e che sono caratterizzati da una suscettibilità selettiva nei confronti di una classe di patogeni molto ristretta <sup>6</sup>. Pertanto, anche i bambini che hanno presentato infezioni causate sempre dallo stesso microrganismo (per esempio da micobatteri non tubercolari, o da piogeni, o infezioni micotiche) o anche una sola infezione ma invasiva (ovvero quando il germe invade una sede sterile come per esempio liquor cefalorachidiano, sangue, liquido pleurico) devono essere sottoposti ad uno screening immunologico presso un centro specialistico. Anche le infezioni muco-cutanee recidivanti, estese o profonde (ascessi), o la presenza disseminata di verruche e molluschi devono far sospettare un'IDP. In alcuni casi, come per esempio nella sindrome da iper-IgE, oltre alle infezioni cutanee, possono associarsi altri segni dermatologici come un eczema diffuso, o una dermatite cronica estesa in sedi atipiche <sup>7</sup>.

### NON SOLO INFEZIONI ...

Accanto alle infezioni, soprattutto per quanto riguarda le forme di IDP non convenzionali, le manifestazioni autoimmuni e/o autoinfiammatorie sono sempre da associare ad una perdita del normale funzionamento del sistema immunitario. Sappiamo che immunodeficienza e autoimmunità spesso possono trovarsi paradossalmente associate. In molte IDP, soprattutto nelle forme che sono state descritte negli ultimi anni, infatti, è evidente un certo grado di "immunodisregolazione" che comporta la perdita dei fisiologici meccanismi di tolleranza verso il *self* e un incremento incontrollato di citochine flogistiche che promuovono l'attivazione non fisiologica di cloni cellulari autoreattivi. Le manifestazioni cliniche autoimmunitarie/autoinfiammatorie più frequentemente associate alle IDP sono citopenie autoimmuni, artriti idiopatiche, celiachia, malattia infiammatoria cronica intestinale, tiroidopatia autoimmune, forme cutanee come psoriasi o vitiligine. Inoltre, talvolta, un meccanismo di "immunodisregolazione", e di alterazione di quelli che sono i fisiologici meccanismi di controllo del sistema immunitario (cel-

lule citotossiche), o alterati meccanismi di morte cellulare programmata possono portare allo sviluppo di forme di replicazione cellulare incontrollata. Anche i pazienti pediatrici che presentano alcune forme tumorali dovrebbero essere sottoposti ad accertamenti in senso immunologico perché il rischio complessivo di sviluppare tumori in pazienti con immunodeficienza è molto maggiore rispetto alla popolazione generale<sup>3</sup>. I tumori che più frequentemente possono associarsi ad una IDP sono i linfomi Hodgkin e non Hodgkin, le leucemie, le forme linfoproliferative, carcinomi gastrointestinali, tumori della tiroide e del timo.

### ESAMI EMATICI DI PRIMO LIVELLO PER PEDIATRI NON-IMMUNOLOGI

Abbiamo valutato quando può e deve insorgere il sospetto di IDP. Nei casi sospetti, il curante innanzitutto, potrà cercare di documentare nel migliore dei modi i singoli episodi infettivi. Le informazioni che derivano dal tipo di infezione, sono infatti molto utili per indirizzare la diagnosi verso un certo tipo di immunodeficienza.

Durante un episodio infettivo, è raccomandato, nel tentativo di definirne l'origine, eseguire tutte le appropriate indagini colturali, e molecolari (con PCR, *polymerase chain reaction*). Nel caso si volesse approfondire un sospetto clinico di IDP, gli esami ematici da prescrivere in prima battuta sono esami semplici, di routine. Questi esami sono l'emocromo con formula leucocitaria, il dosaggio delle immunoglobuline sieriche (IgG, IgA, IgM and IgE) e se disponibile, la risposta anticorpale ai vaccini anti-tetano, difterite e pneumococco<sup>3</sup>. L'emocromo permette di valutare la distribuzione della formula leucocitaria, ma anche di valutare la presenza di anemia o piastrinopenia, elementi che possono essere rappresentati da una spia di IDP. Una linfopenia, che deve essere definita in base all'età del paziente (Tab. I)<sup>8</sup>, può orientare verso un deficit dell'immunità cellulare più o meno severo. Con l'emocromo è possibile inoltre documentare anche la presenza di neutropenia. Nel caso di una neutropenia severa (< 500 cell/mcl) questa può essere responsabile di infezioni anche disseminate. La valu-

### TABELLA I.

Valori normali di leucociti e linfociti in base all'età (espressi in migliaia/mcl. IC 95%)<sup>8</sup>.

Età	Leucociti		Linfociti	
	Media	Range	Media	Range
Nascita	18,1	9,0-30,0	5,5	2,0-11,0
12 ore	22,8	13-38	5,5	2,0-11,0
24 ore	18,9	9,4-34	5,8	2,0-11,5
1 settimana	12,2	5-21	5,0	2,0-17,0
2 settimane	11,4	5-20	5,5	2,0-17
1 mese	10,8	5-19,5	6,0	2,5-16,5
6 mesi	11,9	6-17,5	7,3	4,0-13,5
1 anno	11,4	6-17,5	7,0	4,0-10,5
2 anni	10,6	6-17	6,3	3,0-9,5
4 anni	9,1	5,5-15,5	4,5	2,0-8,0
6 anni	8,5	5-14,5	3,5	1,5-7,0
8 anni	8,3	4,5-13,5	3,3	1,5-6,8
10 anni	8,1	4,5-13,5	3,1	1,5-6,5
16 anni	7,8	4,5-13	2,8	1,2-5,2
21 anni	7,4	4,5-11	2,5	1,0-4,8

tazione del dosaggio sierico di IgG, IgA e IgM, sempre in base ai valori di riferimento per età (Tab. II)<sup>9</sup>, permette di capire molto di più sul difetto immunitario che stiamo indagando. In particolare può essere utile per documentare un deficit immunitario umorale o un deficit dei linfociti B, produttori di anticorpi come per esempio un deficit selettivo di IgA, o un'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia, oppure una più severa forma di agammaglobulinemia. In quest'ultimo caso nei primi mesi di vita è possibile documentare un livello indosabile di IgA e IgM con IgG presenti. Infatti bisogna ricordare che il dosaggio delle IgG nel neonato e nel lattante fino a circa sei mesi di vita, sono per gran parte di natura materna. Per quanto riguarda le sottoclassi IgG (IgG1, 2, 3, 4) generalmente non sarà indicato eseguire un loro dosaggio prima dei 3-4 anni di vita, dato che precedentemente tale valore può essere basso ma legato soltanto all'imaturità fisiologica del sistema immunitario. Nel caso di una sospetta sindrome da iper IgE (infezioni cutanee, eczema, dermatite, infezioni polmonari complicate) il dosaggio delle IgE sarà dirimente. Una risposta anticorpale non protettiva (dopo il completamento del ciclo primario di vaccinazione, o dopo almeno due mesi dal richiamo) può essere suggestiva per deficit umorali ma, dato il ruolo fondamentale che le cellule T hanno nell'attivare le cellule B, anche di forme combinate<sup>5</sup>. Inoltre, un esame standard delle urine, il

dosaggio delle proteine totali e dell'albumina sierica sono esami importanti da eseguire per escludere una causa secondaria di ipogammaglobulinemia. Infine, nel caso si sospetti una manifestazione autoimmunitaria organo o non organo specifica potranno essere eseguiti gli esami ematici di pertinenza.

Questi esami, tuttavia, possono anche risultare nella norma, ma nel caso in cui il sospetto clinico di immunodeficienza resti forte, il pediatra di famiglia potrà richiedere un'appropriate valutazione immunologica. Esistono infatti una serie di esami di secondo livello più specifici e sensibili che studiano la distribuzione delle differenti popolazioni di linfociti, la loro funzionalità (test di proliferazione in vitro) e la funzionalità dei granulociti (mediante test che valutano il *burst* ossidativo), lo studio del complemento e le analisi genetiche. Tali indagini diagnostiche per la loro specificità, per la difficoltà di esecuzione e di interpretazione rimangono esami da far eseguire in centri immunologici specializzati.

## CONCLUSIONI

Le IDP sono un gruppo eterogeneo di malattie, i cui sintomi e segni di esordio possono essere rappresentati da infezioni atipiche, forme autoimmunitarie/autoinfiammatorie e tumorali. I pediatri di famiglia sono i primi medici che si occupano di questi bambini. Nel caso in cui ci sia il sospetto clinico di un'immunodeficienza

## TABELLA II.

Normali valori di immunoglobuline sieriche in base all'età (media  $\pm$  2DS)<sup>9</sup>.

Età	IgG	IgA	IgM
Cordone ombelicale	1112 (862-1434)	Non dosabili	9 (5-14)
1-3 mesi	468 (231-495)	24 (8-74)	74 (26-210)
4-6 mesi	434 (222-846)	20 (6-60)	62 (28-39)
7-12 mesi	569 (351-919)	29 (10-85)	89 (38-204)
13-24 mesi	801 (264-1509)	54 (17-178)	128 (48-337)
2-3 anni	889 (462-1710)	68 (27-173)	126 (62-257)
4-5 anni	1117 (528-1959)	98 (37-257)	119 (49-292)
6-8 anni	1164 (633-1016)	113 (41-315)	121 (56-261)
9-11 anni	1164 (707-1919)	127 (60-270)	129 (61-276)
12-16 anni	1105 (604-1909)	136 (61-301)	132 (59-297)

cienza pochi esami ematochimici di base (emocromo con formula leucocitaria, dosaggio delle immunoglobuline sieriche e risposta anticorpale ai vaccini) possono veramente aiutare il percorso diagnostico. Dopodiché lo specialista immunologo pediatra dovrà essere coinvolto per la migliore gestione diagnostico-terapeutica di questi bambini. La ricerca scientifica per quanto riguarda la diagnosi, la caratterizzazione clinica nel tempo e la terapia delle IDP è in continua espansione e permetterà di ottimizzarne, nel futuro prossimo, la diagnosi e l'andamento clinico. Nel frattempo, solo grazie al precoce ed appropriato sospetto, formulato nell'ambulatorio del pediatra di famiglia, sarà possibile giungere con tempi rapidi ad una giusta diagnosi e quindi ad una migliore prognosi per i pazienti con immunodeficienza primitiva.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. *Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015*. J Clin Immunol 2015;35:696-726.
- <sup>2</sup> <http://www.aip-it.org/le-immunodeficienze-primitive/10-campanelli/>.
- <sup>3</sup> Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al. *Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice*. J Clin Immunol 2014;34:10-22.
- <sup>4</sup> Agarwal S, Mayer L. *Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency*. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1050-63.
- <sup>5</sup> Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, et al. *Primary Immune deficiencies – principles of care*. Front Immunol 2014;5:627.
- <sup>6</sup> Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, et al. *Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases*. Curr Opin Immunol 2014;20:39-48.
- <sup>7</sup> Relan M1, Lehman HK. *Common dermatologic manifestations of primary immune deficiencies*. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:480.
- <sup>8</sup> AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica). *Immunodeficienza severa combinata (SCID/CID). Raccomandazioni per la diagnosi e la terapia*. Responsabile Claudio Pignata, Emilia Cirillo, Maggio 2016.
- <sup>9</sup> AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica). *Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia. Raccomandazioni per la diagnosi e la terapia*. Responsabile Viviana Moschese, Aprile 2004.

# XI CONGRESSO NAZIONALE FIMP 2017

28//30 settembre 2017  
ROMA

Ergife Palace Hotel & Conference Center

Insieme ai  
**Bambini,**  
insieme **Noi**



[www.congressonazionalefimp2017.it](http://www.congressonazionalefimp2017.it)

Accompagnare i genitori nella crescita dei bambini è la mission fondamentale del pediatra di famiglia: significa costruire insieme (tutti: genitori, pediatri e istituzioni) un percorso di stretta collaborazione in un rapporto di reciproca condivisione degli obiettivi di salute.

In continuità con i mille giorni di vita (e più), è questo rapporto di fiducia che, nel prosieguo dello sviluppo, si alimenta e si rafforza tra difficoltà, opportunità e il raggiungimento dei traguardi che si susseguono fino alla fase cruciale dell'adolescenza. Quanto seminato durante il cammino risulta fondamentale nell'affrontare il momento della transizione assistenziale al medico di medicina generale e permette la strutturazione oggi di una tutela della continuità delle cure destinata a creare le premesse dell'adulto sano di domani.

I temi scelti quest'anno proseguono sul binario della condivisione di strumenti, conoscenze e percorsi assistenziali dell'attività quotidiana della pediatria di famiglia specificità dei compiti e del contesto professionale che rappresentano il cuore italiana declinati secondo la che la caratterizzano.

Il riconoscimento delle nostre priorità ci ha dato conferma della consapevolezza di poter collaborare con gli altri attori della pediatria, ospedaliera e universitaria, con il risultato di rafforzare percorsi virtuosi di collaborazione per una sempre maggiore e migliore integrazione delle specifiche risorse e competenze di ciascuno.