ilmedicopediatra 2025;34(2):22-29;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-07

Le IEI e i risvolti multidisciplinari: quando sospettare una diagnosi

Vassilios Lougaris[1], Matteo Bramuzzo[2], Adele Civino[3], Federico Le Piane[4]

[1] Pediatrics Clinic, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili di Brescia, Brescia; [2] Pediatric Gastroenterology, Digestive Endoscopy and Clinical Nutrition Unit, Department of Pediatric, Institute for Maternal and Child Health IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; [3] Department of Pediatric Immunology and Rheumatology, Vito Fazzi Hospital, Lecce; [4] Scientific Department Planning Congressi srl, Bologna

Riassunto

L'avvento di nuove tecniche di sequenziamento genico ha portato a un'attenzione sempre maggiore nei confronti delle patologie del sistema immunitario conosciute come Errori Congeniti dell'Immunità (*Inborn errors of Immunity*, IEI). Oggi sono stati descritti più di 500 geni identificati come patogenetici. Uno dei principali problemi legati alle IEI, così come per quasi tutte le patologie rare, è il ritardo diagnostico. Per tale ragione risulta sempre più fondamentale diffondere la cultura della multidisciplinarietà, in quanto talvolta anche dietro a quelle che potrebbero sembrare patologie, come il morbo di Crohn o il Lupus eritematoso sistemico, può esservi un errore congenito dell'immunità. Proprio per questa ragione è fondamentale che gli specialisti reumatologi e gastroenterologi, ma anche i pediatri di libera scelta operino grande attenzione alla presenza di specifici campanelli d'allarme come l'insorgenza precoce o il decorso atipico (es. resistenza ai farmaci) di patologie comuni.

Parole chiave: NGS, IEI, immunodisregolazione, gastroenterologia, reumatologia

Summary

The new discoveries in the field of advanced gene sequencing technologies have significantly increased awareness and understanding of immune system disorders collectively referred to as Inborn Errors of Immunity (IEI). To date, over 500 genes have been identified as having a pathogenic role in these conditions. One of the major challenges associated with IEIs – common to many rare diseases – is the considerable diagnostic delay. This underscores the critical importance of fostering a multidisciplinary approach, as seemingly common diseases such as Crohn's disease or systemic lupus erythematosus may, in some cases, represent the clinical manifestation of an underlying monogenic immune defect. It is therefore essential that specialists – including

Corrispondenza
Federico Le Piane
f.lepiane@planning.it

Conflitto di interessi
L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Pharming Group NV. Gli eventuali prodotti di un'azienda non sono citati nel testo.

How to cite this article: Lougaris V, Bramuzzo M, Civino A, et al. Le IEI e i risvolti multidisciplinari: quando sospettare una diagnosi. Il Medico Pediatra 2025;34(2):22-29. https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-07

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri

OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

rheumatologists, gastroenterologists, and primary care pediatricians – maintain a high index of suspicion and carefully evaluate specific red flags, such as unusually early onset or atypical disease course (e.g., treatment resistance), which may warrant further immunological or genetic investigation.

Key words: *NGS, IEI, gastroenterology, rehumatology, immunodisregulation*

Introduzione

Negli ultimi anni si è registrato un crescente interesse verso le patologie del sistema immunitario, in quanto appare sempre più evidente come il suo coinvolgimento non si limiti unicamente alle patologie immunologiche classiche, come le immunodeficienze, ma si estenda anche a condizioni che colpiscono altri organi e sistemi del corpo umano.

Grazie ai progressi nello **screening genetico**, è aumentato il numero di geni identificati come responsabili di **Errori congeniti dell'Immunità** (*inborn errors of immunity*, IEI), che oggi superano i 500. Questo scenario è ulteriormente complicato dal fatto che fenotipi clinici anche molto simili tra loro possono derivare da mutazioni in geni diversi.

Negli ultimi dieci anni si è inoltre affermata l'importanza di considerare il fenomeno dell'**immunodisregolazione**, che colpisce circa il 30% dei soggetti affetti da IEI. Questo fenomeno si caratterizza per un sistema immunitario che opera in modo incontrollato, al contrario del classico modello di ipoattività che rende l'organismo più suscettibile alle infezioni.

Molte patologie precedentemente classificate come auto-infiammatorie o autoimmuni possono oggi essere riconosciute come **IEI**. Questo evidenzia la necessità di considerare un possibile link in comune dietro a manifestazioni cliniche anche diverse, che va ricercato sotto forma di **difetto monogenico**.

Infine, nella diagnostica moderna, il **test genetico** rappresenta un'opportunità cruciale per individuare rapidamente la causa della patologia, permettendo interventi terapeutici più tempestivi ed efficaci.

Messaggi chiave:

- **Coinvolgimento del sistema immunitario**: il ruolo del sistema immunitario si estende oltre i tradizionali disturbi immunologici, coinvolgendo anche altre condizioni sistemiche.
- **Progressi nello screening genetico**: identificati ad oggi di oltre 500 geni legati agli Errori Congeniti dell'Immunità (IEI).
- **Complessità fenotipica**: presentazioni cliniche simili possono derivare da mutazioni in geni differenti e mutazioni nello stesso gene possono dare luogo a fenotipi clinici e immunologici diversi tra loro.
- **Immunodisregolazione**: una proporzione significativa di disfunzioni immunitarie riguarda una risposta immunitaria iperattiva.
- **Riclassificazione delle malattie**: molte malattie auto-infiammatorie e autoimmuni potrebbero in realtà essere immunodeficienze a base genetiche.
- **Importanza del test genetico**: fondamentale per una diagnosi tempestiva e una gestione adeguata delle diverse condizioni correlate al sistema immunitario.

Gastroenterologia: quando sospettare una IEI

La presenza di sintomi clinici come diarrea cronica, sangue nelle feci e dolori addominali, associata a segni sistemici come il ritardo di crescita, rappresenta un chiaro campanello d'allarme, particolarmente se supportato da valori di laboratorio anomali, come una **calprotectina fecale > 250 mg/kg**. In tali casi, il clinico deve sospettare una possibile **malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD)**.

È fondamentale sottolineare che le **IBD** possono manifestarsi a qualsiasi età, ma l'incidenza è maggiore tra l'adolescenza e la pre-adolescenza, nonché negli adulti tra i 30 e i 40 anni. L'insorgenza di IBD in bambini sotto i 6 anni è infrequente e deve essere considerata un campanello d'allarme nel sospetto di una **IEI.** La presenza di comorbidità, come ad esempio gravi infezioni o alterazioni muco-cutanee come la **leucoplachia** (ovvero una formazione di origine mucosale che può progredire verso lesione neoplastica anche maligna) in un paziente già diagnosticato con IBD rappresenta un segnale di allerta. Questi elementi atipici

(specie se in associazione) infatti indicano la presenza di una possibile **mutazione genetica**. Pertanto, si raccomanda l'analisi mediante **NGS (next generation sequencing)**, che può rivelare alterazioni come, ad esempio, quelle del gene *DKC1*, patognomoniche per la **discheratosi congenita**. Questa è una fra i tanti tipi di IEI, che causano infiammazione in vari organi e tessuti, la cui sintomatologia può essere confusa con quella dell'IBD.

In questi casi ci possono essere terapie mirate (nel caso della discheratosi congenita può essere d'aiuto il danazolo, un ormone che rallenta la degradazione dei telomeri tipica della patologia) e alle volte definitive, come il trapianto di midollo osseo.

È importante ricordare che il sistema immunitario è implicato nella genesi delle IBD, anche se l'eziologia precisa rimane sconosciuta. L'infiammazione nelle IBD deriva chiaramente da una **disregolazione immunitaria**. Tuttavia in pratica clinica, l'indagine immunologica non è standard ma deve essere destinata a quei casi segnati da condizioni particolari.

Lo studio dettagliato della popolazione cellulare del sistema immunitario è essenziale in due gruppi di pazienti pediatrici con IBD: i bambini molto piccoli (< 6 anni), dove un esordio precoce può indicare un'immunodeficienza, e in quelli con un decorso della malattia molto aggressivo o resistente alle terapie più innovative.

Inoltre, è cruciale considerare la storia **familiare del paziente** soprattutto se a essere colpiti sono i soggetti di sesso maschile.

Messaggi chiave:

- **Sintomi atipici come indicatori di IBD:** diarrea cronica, sangue nelle feci e dolori addominali, con segni organici di malattia e valori di laboratorio anomali, possono indicare un IBD.
- **IBD e incidenza per età:** l'IBD è rara sotto i 6 anni e la sua insorgenza precoce deve destare sospetti di immunodeficienza.
- **Comorbidità e lesioni precancerose in giovane età come segnali di allarme:** non sono di per sé una manifestazione tipica delle IBD, possono suggerire una IEI. È dunque importante condurre un'analisi genetica.
- **Importanza dell'analisi genetica:** NGS può rivelare mutazioni genetiche significative come nel gene *DKC1*, indicativa di discheratosi congenita.
- **Studio mirato del sistema immunitario:** essenziale per pazienti pediatrici con esordio precoce o decorso aggressivo.

Reumatologia: quando sospettare una IEI

È fondamentale considerare gli **IEI** anche in situazioni cliniche che sembrano indicare una patologia reumatologica.

Nella pratica clinica, è cruciale distinguere tra malattie reumatologiche e IEI. Le mutazioni nei geni *STAT3, PIK3CD, PIK3RI, CTLA4, LRBA* e *ADA2* sono spesso associate a IEI con disregolazione, autoimmunità e deficienza anticorpale con quadri che possono mimare una patologia di ambito reumatologico. Identificare precocemente questi pazienti consente di adottare strategie per ridurre il rischio di infezioni gravi, che aumenta ulteriormente in caso di terapia **immunosoppressiva**, spesso necessaria per controllare le manifestazioni immuno-disregolatorie. Inoltre, i pazienti con IEI devono essere sottoposti a un attento e precoce **screening oncologico**, per il significativo rischio di sviluppare tumori, in particolare linfomi.

Un quadro clinico caratterizzato da anemia emolitica e trombocitopenia autoimmune, rash, test di Coombs positivo e anticorpi anti-nucleo (ANA) positivi può suggerire una **malattia autoimmune reumatologica**, come il **lupus eritematoso sistemico (LES)**. Tuttavia, l'insorgenza precoce nei primi anni di vita, un decorso aggressivo o atipico può nascondere un IEI, come il deficit del complemento e le interferonopatie. In un caso clinico con iniziale sospetto di LES, la presenza di splenomegalia, linfoadenomegalia, epatite autoimmune e deficit di IgA ha portato al sospetto di un disordine immunologico con diagnosi finale di sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS). Quest'ultima condizione è un disordine congenito dell'apoptosi cellulare e si caratterizza per la frequente citopenia autoimmune che può coinvolgere più linee cellulari, la linfoproliferazione benigna e tipiche alterazioni di

laboratorio, tra cui l'aumento dei linfociti T doppi negativi, così denominati per la mancata espressione di CD4 e CD8.

La diagnosi di ALPS richiede la presenza di criteri specifici; in alcuni pazienti si identificano mutazioni nei geni *FAS, FAS-L, CASP10* o *CASP8*, tuttavia, molte forme di ALPS sono ancora attribuite a geni non identificati.

Quando sospettare un IEI in pazienti con malattia reumatologica:

1. **Storia familiare e consanguineità**: un'anamnesi familiare positiva può suggerire una predisposizione genetica.
2. **Età di esordio**: l'insorgenza precoce della malattia può indicare una IEI.
3. **Infezioni ricorrenti**: sebbene non sempre determinanti, la frequenza delle infezioni deve essere valutata.
4. **Manifestazioni autoimmuni multiple**: in particolare citopenie, associate a linfoproliferazione benigna, sono segnali importanti.
5. **Decorso della malattia**: un decorso atipico o aggressivo della malattia reumatica o una tossicità severa, inaspettata richiede un approfondimento diagnostico per escludere una IEI.

Prima di iniziare una terapia immunosoppressiva o steroidea, è necessario dosare le immunoglobuline e valutare attentamente l'emocromo, con particolare attenzione alla **linfocitopenia**.

Nel caso presentato, il trattamento con **micofenolato** e steroidi ha portato alla risoluzione della citopenia e alla normalizzazione degli indici epatici. A causa della riduzione delle IgG e dell'aumento delle infezioni, è stata avviata una terapia sostitutiva con immunoglobuline, e sono in corso indagini genetiche sull'intero nucleo familiare.

Fondamentale una diagnosi tempestiva al fine di poter condurre una gestione adeguata della malattia.

Messaggi chiave:

- **Considerare IEI in presenza di sintomi reumatologici atipici**: età precoce di esordio, citopenia autoimmune multipla, linfoproliferazione benigna.
- **Diagnosi precoce e indagini approfondite**: attenta valutazione di emocromo e dosaggio immunoglobuline prima di terapia immunosoppressiva, studio immunologico più approfondito se elementi atipici.
- **Importanza della diagnosi differenziale**: distinguere tra malattie reumatologiche e IEI è cruciale per una terapia appropriata.
- **Terapie mirate per IEI**: oltre alle terapie tradizionali con immunoglobuline, per diverse IEI sono disponibili terapie target con farmaci biologici o piccole molecole.
- **Screening oncologico e monitoraggio**: necessario per i pazienti con IEI per il significativo aumento del rischio di tumori.

Discussione

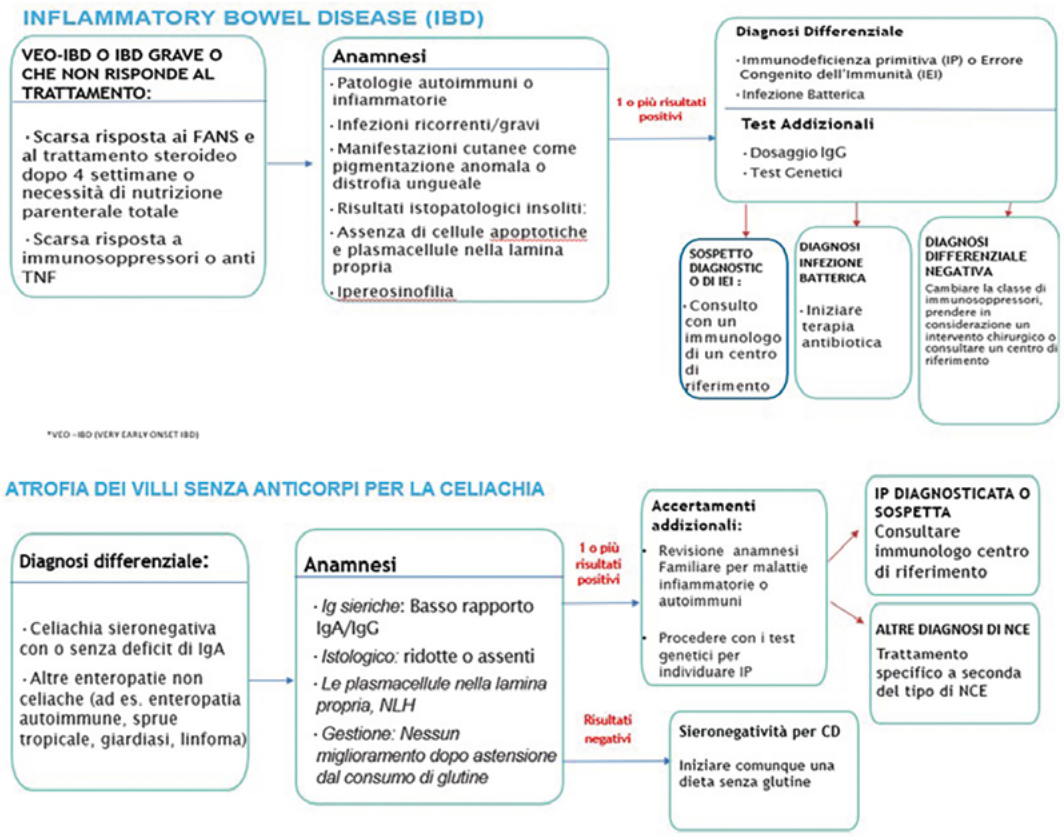
Nelle condizioni gastroenterologiche e reumatologiche, è evidente il coinvolgimento immunologico, viste le manifestazioni infiammatorie e autoimmuni. Nelle IBD, il sistema immunitario è coinvolto con infiammazione intestinale e sistemica dovuta a una disregolazione sia dell'immunità innata che acquisita.

Per le manifestazioni gastrointestinali, lo studio del sistema immunitario, incluse le sottopopolazioni linfocitarie e indagini di secondo livello, è generalmente dedicato a due fasce di età pediatrica con IBD: bambini sotto i 6 anni (specialmente sotto i 2) e casi con decorso aggressivo e/o refrattario alle terapie convenzionali e innovative. L'esordio precoce è un segnale d'allarme per sospettare una IEI (immunodeficienza primitiva) in IBD, ma anche esordi più tardivi non devono essere sottovalutati (Fig. 1). Adolescente con coinvolgimento perianale significativo, come fistole associate al Morbo di Crohn,

Messaggi chiave:

- **Sospetto di IEI**: decorso atipico della malattia e resistenza alle terapie devono portare a considerare un disturbo immunitario.
- **Rivalutazione diagnostica**: essenziale durante il follow-up, soprattutto se emergono nuovi sintomi, una mancata risposta alla terapia o complicanze inattese.
- **Evoluzione delle analisi genetiche**: I test genetici devono essere periodicamente rivisti alla luce delle nuove conoscenze.
- **Importanza dell'analisi clinica**: anche in assenza di conferma genetica, il trattamento basato su criteri clinici resta valido.

FIGURA 1.
Flowchart – Errori congeniti dell'immunità, indizi diagnostici per il gastroenterologo.



e storia infettiva complessa devono essere sottoposti a ulteriori indagini per sospetto di IEI. La ricerca genetica di malattie come la granulomatosa cronica (CGD) o il difetto di XIAP deve essere guidata da un sospetto clinico giustificato, non effettuata di default.

In ambito reumatologico, è cruciale considerare un disturbo innato dell'immunità (IEI) in presenza di elementi atipici quali, per esempio, l'esordio nei primi anni di vita, manifestazioni iper-infiammatorie ricorrenti, manifestazioni autoimmuni multiple, in particolare citopenie, decorso aggressivo resistente alle terapie standard (Fig. 2). La rivalutazione diagnostica è essenziale durante il follow-up: se un paziente, precedentemente stabile, risponde alla terapia per poi divenire meno sensibile con il tempo e sviluppare ulteriori manifestazioni, deve essere valutata la possibile presenza di una IEI, quindi diviene necessaria la conduzione di un test di screening genetico.

Le analisi genetiche sono fondamentali, ma è necessario tenere in considerazione che i risultati possono evolvere: mutazioni un tempo non note o considerate come non significative possono diventare rilevanti con il progresso della diagnostica molecolare. Quindi è importante rivalutare anche a distanza di anni quei pazienti la cui diagnosi iniziale non è mai stata dimostrata con certezza e che non hanno un decorso tipico per una specifica patologia. Le mutazioni somatiche rappresentano una sfida poiché difficili da validare come cause di patologia, ma potrebbero assumere importanza clinica futura.

FIGURA 2.

Flowchart – Errori congeniti dell'immunità, indizi diagnostici per il reumatologo.

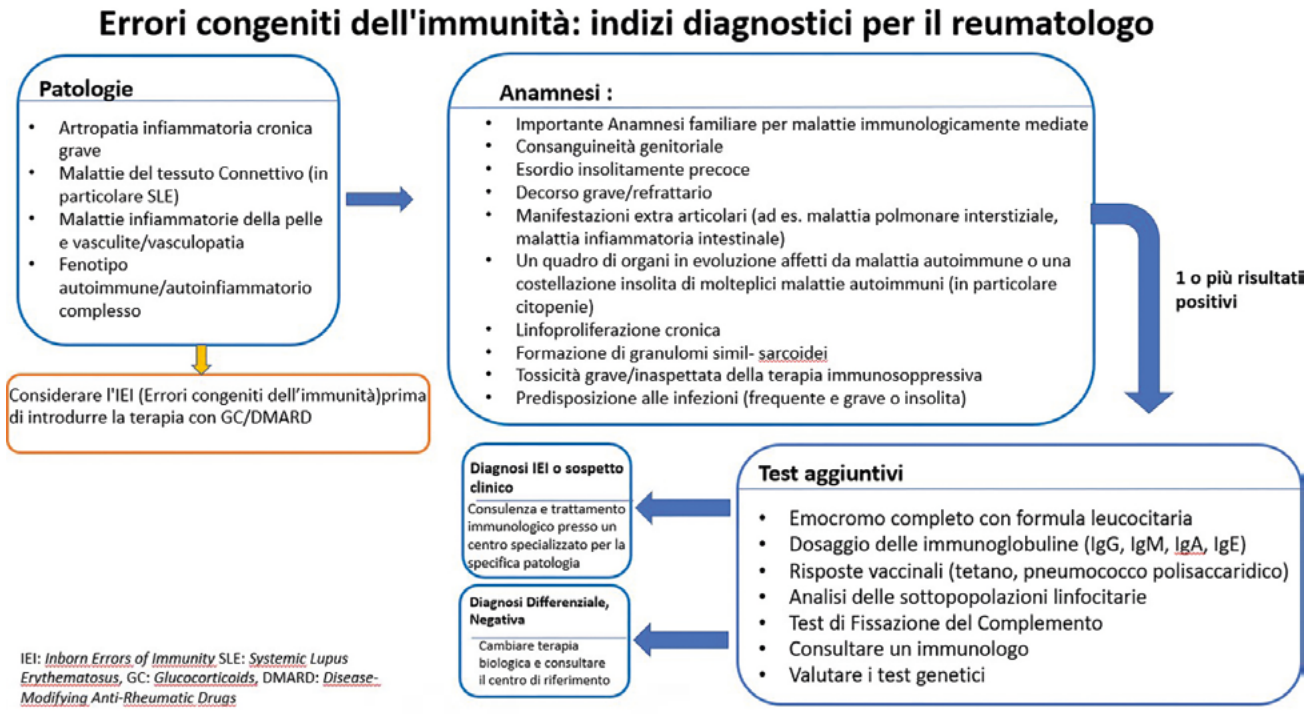


TABELLA I.

Segni clinici di allarme e test di primo livello che possono essere utili all'interno di un ambulatorio di pediatria.

Segni clinici di allarme	Test di screening primo livello
IBD in bambino di età < 6 anni	Dosaggio delle immunoglobuline (rapporto IgG/IgA)
Presenza di alterazioni muco-cutanee (es. leucoplachia) in soggetto già diagnosticato IBD	Emocromo completo con formula leucocitaria
Ritardo nella crescita o difficoltà nel mantenere il peso	Esame delle feci
Diarrea cronica (episodi di diarrea di durata superiori a 14 giorni) specie se associata a fenomeni infettivi frequenti	Esame chimico-fisico delle urine
Storia familiare di IEI	Determinazione anticorpale in risposta ai vaccini (anti tetano, anti difterite ecc)
Decorso atipico di malattia comune (resistenza ai farmaci)	Valutazione auxologica
Infezioni ricorrenti specie se resistenti agli antibiotici di prima linea	Test per la celiachia

Sebbene la genetica abbia rivoluzionato le terapie, l'analisi clinica resta cruciale.

Il coinvolgimento multidisciplinare e la consulenza immunologica sono fondamentali per una diagnosi precoce e corretta dei disordini dell'immunità che simulano patologie gastroenterologiche o reumatologiche.

Al fine di aumentare sempre di più la capacità di fare diagnosi precoce è fondamentale che anche il pediatra di libera scelta riconosca quei segnali di allarme riportati in Tabella I; la presenza di tali segni deve indurre quanto prima a un consulto specialistico possibilmente facendo riferimento a un centro immunologico.

Conclusioni

L'esperienza clinica suggerisce che non tutti i pazienti che si presentano al pediatra presentano un decorso "da manuale". Possono emergere esordi complessi e problematiche inattese che portano a un allungamento della lista degli esami prescritti, rendendoli inoltre più difficili da interpretare. È possibile che un paziente inizialmente risponda alla terapia, per poi perdere efficacia con il tempo e sviluppare ulteriori manifestazioni. Questi casi necessitano di una rivalutazione diagnostica. Una seconda indagine deve essere dedicata anche a quei soggetti distinti da un esordio patologico tardivo, poiché durante il follow-up potrebbero emergere nuovi elementi che completano il quadro clinico consentendo la diagnosi corretta. Un esempio classico è la riduzione progressiva delle immunoglobuline nell'immunodeficienza comune variabile, generalmente diagnosticata in età adulta, che può avere i primi segnali clinici di esordio già in età pediatrica. Inoltre, è fondamentale sottolineare l'importanza della rivalutazione nel tempo dei test genetici. L'identificazione di nuovi geni associati a IEI potrebbe oggi spiegare cause eziologiche precedentemente non individuate. La valutazione immunologica del paziente è cruciale, soprattutto in presenza di un decorso clinico complesso. L'esordio precoce della malattia è solo uno degli elementi di sospetto per IEI. Altri fattori includono una familiarità per deficit immunologici, e la comparsa altri segnali di allarme nel tempo.

Fino a che punto è necessario spingersi con la valutazione genetica? Quale potrebbe essere oggi il ruolo della valutazione di mutazioni somatiche? Dimostrare il ruolo causativo di una mutazione somatica è complesso, tuttavia nelle patologie linfoproliferative queste mutazioni sono dimostrate essere un fattore causale. Oggi lo studio delle mutazioni somatiche è ancora fuori dalla pratica clinica, soprattutto se i risultati dell'esoma non sono disponibili.

Per quanto riguarda la gestione terapeutica del paziente, è ancora necessario basarsi prevalentemente sul fenotipo clinico per scegliere il farmaco più appropriato, se già disponibile. Ad esempio, una sindrome ALPS-like che risponde al trattamento indica che il percorso diagnostico e terapeutico scelto è probabilmente corretto. Ogni ulteriore approfondimento può fornire maggiori informazioni, ma la scelta terapeutica deve essere principalmente indirizzata al beneficio clinico del paziente.

Messaggi chiave:

- I sintomi di esordio dei IEI possono indirizzare verso il sospetto di una patologia gastroenterologica o reumatologica pediatrica.
- L'indagine genetica non è una prassi comune nel sospetto di malattie rare gastroenterologiche, ma è fondamentale nei casi giustificati e i risultati possono evolvere con il progresso medico.
- L'esordio precoce o atipico delle IBD richiede indagini approfondite per sospetto di PID.
- In ambito reumatologico, un decorso clinico atipico o la resistenza alle terapie standard suggerisce un possibile IEI.

Bibliografia di riferimento

Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;140:1827-1837.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.045

Dimitriades VR, Sorensen R. Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases. Clin Rheumatol 2016;35:843-850. https://doi.org/10.1007/s10067-016-3229-6

Guida pratica: le immunodeficienze nell'ambulatorio del pediatra, 2a edizione, 2023.

Kitcharoensakkul M, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune manifestations in primary immune deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019;19:545-552. https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000583

Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. Blood 2010;116:E35-E40. https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-280347

Schiepatti A, Sanders DS, Baiardi P, et al. Nomenclature and diagnosis of seronegative coeliac disease and chronic non-coeliac enteropathies in adults: the Paris consensus. Gut 2022;71:2218-2225. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326645

Sogkas G, Witte T. The link between rheumatic disorders and inborn errors of immunity.

EBioMedicine 2023;90:104501. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104501

Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol Treatment for telomere diseases. N Engl J Med 2016;374:1922-1931. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515319

Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, et al.; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2014;147:990-1007.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023

van der Werff Ten Bosch J, van den Akker M. Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: Primary immunodeficiency. Eur J Med Genet 2016;59:647-653. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.03.001