

### Una diagnosi... "per esclusione di colpi"

ANGELA PIRRONE

*Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste*

Marta (nome di fantasia) è una bambina di 5 anni e mezzo. È vivace ma ha sempre paura dei dottori, così quando la visito, anche se è la terza volta negli ultimi 5 mesi, cerca la mamma e la vuole vicino a sé.

Marta viene infatti periodicamente presso il day hospital del nostro ospedale per fare una visita ed esami di laboratorio di follow-up e io l'ho conosciuta personalmente quest'estate, anche se in realtà conosco la sua storia da molto più tempo.

Questa bimba ha iniziato a presentare infezioni ricorrenti dall'età di cinque mesi, con una linfadenite laterocervicale a lenta risoluzione, poi a otto mesi con una bronchiolite e a dieci mesi con una broncopolmonite basale destra ricaduta alla sospensione dell'antibiotico associata a una deflessione della curva staturponderale. Viene ricoverata presso la clinica pediatrica all'età di 13 mesi per una definizione del suo quadro clinico e viene riscontrata una scarsa crescita (inferiore al terzo centile) e una severa ipogammaglobulinemia (IgG 10 mg/dl, IgA 1 mg/dl, IgM 444 mg/dl) con risposta anticorpale assente agli antigeni vaccinali (tetano, epatite B).

L'anamnesi mette in luce una nascita prematura (32 settimane) per IUGR.

È stata avviata la terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena.

Nell'ipotesi di una ipogammaglobulinemia con iper-IgM, sono state effettuate le analisi genetiche alla ricerca di mutazioni a carico dei geni AID e CD40 per la forma recessiva. Anche le analisi genetiche per la delezione della regione 22q11 non hanno definito una sindrome di DiGeorge.

Nei mesi successivi la piccola viene ulteriormente indagata sul fronte della scarsa crescita: è stata esclusa una fibrosi cistica con il test del sudore; l'assenza di grassi fecali e la xilosemia hanno fatto escludere una patologia da malassorbimento. Risultavano inoltre negativi gli anticorpi anti-transglutaminasi e l'età ossea corrispondeva all'età anagrafica.

Inizialmente per assenza di infezioni e per ridotto fabbisogno di immunoglobuline sostitutive, viene considerata la possibilità di una ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia, la cui espressione potrebbe essere stata favorita dalla prematurità.

Successivamente però i livelli di immunoglobuline si sono mantenuti bassi e il riscontro di un valore superiore alla norma al dosaggio della alfa-fetoproteina (7 ng/ml) associato a un test di sensibilità cromosomica alla mitomicina positivo hanno suggerito che l'immunodeficienza poteva essere inquadrabile tra quelle associate a fragilità dei meccanismi di riparazione del DNA. Contro questa ipotesi stava comunque un fenotipo molto sfumato senza le alterazioni fenotipiche tipiche delle più comuni patologie di questo gruppo (atassia teleangectasia, sindrome di Nijmegen, negata successivamente dall'analisi genetica di ATM e NBS1). Un'analisi proteomica dei meccanismi di riparazione del DNA, eseguita a Birmingham, non mostra alterazioni, permettendo di allontanare ulteriormente questo gruppo di ipotesi diagnostiche.

Nel frattempo Marta sviluppa episodi ricorrenti di linfadenopatia cervicale, talora di cospicue dimensioni, che raggiungono una frequenza di tre quattro episodi nel primo anno. Nonostante valori nella norma di lattico deidrogenasi, viene infine eseguita un'exeresi del maggiore di questi linfonodi, la cui istologia dimostrerà un'architettura sovvertita, ma senza segni di proliferazione neoplastica.

Alla fine del primo anno di vita viene quindi posta per esclusione la diagnosi di ipogammaglobulinemia comune variabile in base ai criteri clinici di infezioni ricorrenti, alla severa ipogammaglobulinemia e alla linfadenopatia disfunzionale. Poiché il difetto genetico alla base di questa patologia non è conosciuto non è stata possibile una conferma specifica della diagnosi, che rimane principalmente clinica e di esclusione.



L'avvio della terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena e la pronta terapia antibiotica durante le infezioni intercorrenti sono quindi fondamentali e permettono a Marta di vivere la sua vita come i suoi coetanei, nonostante il suo difetto immunitario rimanga in parte sconosciuto.

Vuoi citare questo contributo?

A. Pirrone. UNA DIAGNOSI... "PER ESCLUSIONE DI COLPI". *Medico e Bambino pagine elettroniche* 2010; 13(10) [http://www.medicoebambino.com/?id=IND1010\\_10.html](http://www.medicoebambino.com/?id=IND1010_10.html)