

## QUANDO SOSPETTARE UN' IMMUNODEFICIENZA

ALBERTO TOMMASINI, ANTONELLA INSALACO, CARMEN RODRIGUEZ PEREZ, ANNA ROSA SORESINA, ALESSANDRO PLEBANI

Clinica Pediatrica, Università di Brescia

**L**e infezioni ricorrenti sono un problema comune nei primi anni di vita. Nella maggior parte dei casi sono espressione dell'ampia e fisiologica variabilità nella risposta agli agenti infettivi tipica di questa età e della differente esposizione ai patogeni (ingresso all'asilo ecc.), mentre più raramente possono costituire la spia di una vera e propria immunodeficienza primitiva (PID).

In questo articolo cerchiamo di dare alcuni suggerimenti che riteniamo utili per sospettare una condizione di immunodeficienza e di definire gli esami im-

munologici diagnostici.

È importante e possibile fare una diagnosi precoce, al fine di pervenire rapidamente all'inquadramento della malattia e di attuare, prima che sia troppo tardi, l'intervento terapeutico migliore, cosa che è oggi quasi sempre possibile.

Per molte delle PID si è arrivati all'identificazione del gene responsabile della malattia; questo consente, oltre alla possibilità di porre una diagnosi certa, di offrire una consulenza genetica e una successiva, eventuale, diagnostica prenatale.

La risposta immune richiede la cooperazione e l'integrazione di diversi compartimenti cellulari; un difetto in uno o più di questi componenti dà luogo a fenotipi clinici differenziati. Già sulla base dei sintomi clinici si potrebbe, teoricamente, anche senza l'esecuzione di esami immunologici, indirizzare il sospetto verso la componente difettiva del sistema immune.

Le caratteristiche cliniche possono indirizzare da subito il sospetto verso un particolare gruppo di immunodeficienze, riassunte nella *Tabella I*.

### INDICAZIONI CLINICHE PER LA DIAGNOSI DI IMMUNODEFICIENZA

#### Indicazioni cliniche che orientano il sospetto diagnostico verso un difetto di B linfociti

- Infezioni ricorrenti o gravi da batteri invasivi extracellulari (sono particolarmente frequenti otiti, polmoniti, sepsi e meningiti) che esordiscono dopo i primi sei mesi di vita (ipo-agammaglobulinemia)
- Segni di insufficienza polmonare cronica (ipo-agammaglobulinemia)
- Infestazioni intestinali ricorrenti da *Giardia lamblia*, accompagnate o meno da infezioni recidivanti delle vie aeree superiori e inferiori (ipo-agammaglobulinemia)
- Insorgenza di poliomielite paralitica in seguito a vaccinazione con vaccino antipolio di Sabin (agammaglobulinemia X-recessiva)
- Nanismo armonico e infezioni ricorrenti nel maschiello (ipogammaglobulinemia congenita X-recessiva con deficit di ormone della crescita)
- Ipoplasia del tessuto linfatico (tonsille, linfonodi) (agammaglobulinemia X-recessiva)
- Artrite asettica o da *Ureaplasma urealyticum* (agammaglobulinemia X-recessiva)

#### Indicazioni cliniche che orientano il sospetto diagnostico verso un'immunodeficienza combinata

- Infezioni a esordio precoce, con decorso grave e persistente
- Diarrea cronica, arresto di crescita, distrofia
- Infezioni polipatiche (intestino, apparato respiratorio, cute) specialmente da germi opportunisti
- Eritrodermia generalizzata con linfoadenomegalia ed epatosplenomegalia (sindrome di Omenn; nelle altre immunodeficienze combinate gravi i linfonodi sono per lo più non reperibili)
- Immunodeficienza con danno neurologico progressivo e grave (deficit di nucleoside-fosforilasi)
- Anamnesi di maschi morti precocemente per infezioni gravi nella linea materna (SCID X-recessiva)

#### Indicazioni cliniche che orientano il sospetto diagnostico verso una PID associata a sindromi

- Ipoparatiroidismo, dimorfismi facciali, difetti cardiaci (sindrome di Di George)
- Atassia progressiva che esordisce verso la fine del primo anno, teleangectasie, difetto di IgA (atassia-teleangectasia)
- Piastrinopenia congenita con microtrombociti, eczema, immunodeficienza (sindrome di Wiskott-Aldrich)
- Eczema, ascessi cutanei, infezioni respiratorie (specialmente da stafilococco), importante elevazione delle IgE (sindrome con iper-IgE)

#### Indicazioni cliniche che orientano il sospetto diagnostico verso un difetto dei fagociti

- Infezioni batteriche ricorrenti (ascessi, otiti, polmoniti, sepsi) da stafilococco, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, stomatite aftosa (sindrome di Kostmann)
- Infezioni ricorrenti periodiche spesso con stomatite aftosa (neutropenia ciclica)
- Neutropenia associata ad autoanticorpi (neutropenia autoimmune, LES)
- Ascessi cutanei, linfadeniti ricorrenti, epatomegalia con ascessi profondi, broncopolmoniti, osteomieliti, isolamento di stafilococco, *Pseudomonas*, *E. coli*, *Serratia*, *Nocardia*, *Aspergillus* (malattia granulomatosa cronica)
- Infezioni cutaneo-mucose croniche con ascessi freddi per l'assenza dei neutrofili nella sede di flogosi, leucocitosi neutrofila nel sangue periferico (deficit di proteine di adesione leucocitaria)

#### Indicazioni cliniche che orientano il sospetto diagnostico verso i difetti dei fattori del complemento

- Infezioni gravi e recidivanti da germi capsulati (in particolare *Neisseriae*, piogeni).
- Lupus eritematoso sistemico
- Edema angioneurotico (difetto di C1q).

## LA DIMENSIONE DEL PROBLEMA: EPIDEMIOLOGIA

Le immunodeficienze primitive sono nel complesso un problema relativamente raro.

La *Figura 1* mostra i casi italiani segnalati nel registro europeo della *European Society for Immunodeficiencies (ESID)*. È verosimile che i dati sottostimino la reale prevalenza di immunodeficienze primitive, soprattutto per quanto riguarda quelle meno gravi. Come si può vedere, la maggior parte dei casi è costituita dai difetti anticorpali (il difetto selettivo di IgA, l'ipogammaglobulinemia comune variabile, l'agammaglobulinemia X-recessiva o malattia di Bruton).

Il secondo gruppo è costituito dalle immunodeficienze combinate (CID). All'interno di questa categoria si identificano varie forme: alcune presentano un difetto sia dei T che dei B linfociti (T- B); altre un difetto dei T linfociti, mentre i B sono normalmente presenti ma non funzionali (T- B+); altre ancora presentano solo un difetto funzionale in assenza di significative alterazioni numeriche dei linfociti e delle loro sottopopolazioni (difetto di traduzione di segnale).

Il terzo gruppo è quello dei difetti dei fagociti. A questa categoria appartengono principalmente la malattia gra-

nulomatosa cronica, le neutropenie e il difetto di espressione delle molecole di adesione.

Il quarto gruppo è rappresentato dai difetti del complemento, in cui sono variamente coinvolti i fattori precoci (C1-C4) o i fattori tardivi (C5-C9).

Nell'ultimo gruppo vengono incluse forme di immunodeficienza in cui il processo morboso, primitivamente a carico di altri organi o sistemi, coinvolgerebbe solo secondariamente il sistema immunitario.

## IL SOSPETTO

Il ripetersi di infezioni più o meno gravi è la principale conseguenza clinica della condizione di immunodeficienza; quindi il sospetto di immunodeficienza si pone di fronte a un bambino che soffre di infezioni ricorrenti.

Ma molto diverso è il peso da attribuire a infezioni ripetute nel primo anno di vita (periodo durante il quale il bambino, pur immunologicamente fragile, è nella maggior parte dei casi socialmente protetto) e alle infezioni ripetute nel periodo dell'esposizione sociale (asilo-nido, scuola materna), durante il quale le infezioni ricorrenti sono la regola. Comunque, il primo anno e i primi mesi di vita sono cruciali per le forme di CID, e in generale per le immunodeficienze congenite severe, che mettono a rischio la vita e che devono essere diagnosticate d'urgenza, per la possibilità di una terapia tempestiva che in genere è il trapianto di midollo. Le ID ad espressione più tardiva, e in particolare l'ipogammaglobulinemia comune variabile (che dopo il deficit di IgA è la ID più frequente), consentono anche un tempo diagnostico maggiore e richiedono in genere trattamenti meno tempestivi.

Molto più significative del numero sono la sede e la gravità degli episodi infettivi: sepsi, meningiti, osteomieliti e in genere tutte le infezioni sistemiche e polipatiche vanno indagate per individuare eventuali cause che ne abbiano favorito l'insorgenza. Altra condizione di sospetto sono le infezioni suppurative delle vie aeree, ricorrenti e/o severe, le piodermiti recidivanti, le enteriti acute che si accompagnano a distrofia e anche le malattie virali, se decorrono in modo particolarmente grave (polmoniti interstiziali). Non comportano il sospetto di PID le infezioni urinarie ricorrenti, espressione eventuale di patologie anatomiche locali, né le tonsilliti ricorrenti, espressione

eventuale di risposta iperimmune. Viceversa, una storia familiare positiva per immunodeficienze deve comunque far prendere in considerazione l'ipotesi di PID anche in assenza di sintomi clinici.

In linea di massima, la semplice esecuzione di due esami di primo livello (emocromo e dosaggio delle immunoglobuline) sarà fondamentale per confermare (e quasi anche per escludere) il sospetto di PID.

*NB.* Bisogna ricordare, naturalmente, che le PID non sono l'unica causa di patologia infettiva severa, ricorrente, distrozzante. Basti pensare alla fibrosi cistica (specialmente se si associa sinusite o difetto di accrescimento), al difetto delle ciglia, alle polmoniti *ab ingestis* (specialmente nel bambino cerebropatico con problemi di deglutizione), alla celiachia come causa di malnutrizione apparentemente post-enteritica, alla malattia granulomatosa cronica, alla neutropenia benigna del lattante. La verità è che la clinica deve essere sempre la guida del comportamento medico, e che non esistono sicurezze assolute; la buona medicina ha comunque una base probabilistica.

## GLI ESAMI DI PRIMO LIVELLO

Come abbiamo detto, ci sono due esami che bastano a dire quasi tutto: l'emocromo e il dosaggio delle immunoglobuline.

### Emocromo

Dell'esame emocromocitometrico vanno considerate separatamente la conta dei linfociti, quella dei neutrofili e delle piastrine.

*Conta linfocitaria.* Una linfopenia associata a una sintomatologia clinica specifica è fortemente indicativa di una immunodeficienza combinata grave (SCID).

I dati della letteratura mostrano come la metà dei casi di SCID venga diagnosticata dopo i 6 mesi di vita, nonostante i primi sintomi si presentino in media a 5 settimane e la prima ammissione in Ospedale avvenga in media a 4 mesi, magari dopo aver eseguito più di un emocromo, in cui il dato della linfopenia era stato trascurato. L'utilità di questo esame è confermata da uno studio retrospettivo di Hague<sup>1</sup>, secondo cui la maggior parte dei soggetti diagnosticati come affetti da SCID avevano presentato all'esordio un valore di linfociti minore di 2000/ $\mu$ l. L'esame è dunque prezioso: esistono tuttavia, sia pur raramente, SCID con valori di linfociti nei range di

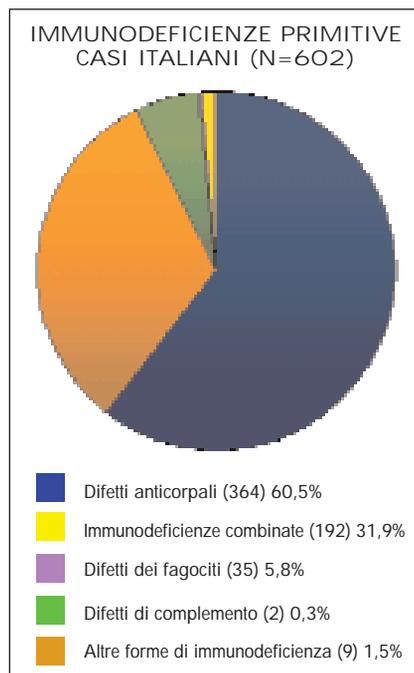


Figura 1

Età	Linfociti: x1000/ $\mu$ l	% su GB
Nascita	2.0-11.0	31%
1 settimana	2.0-17.0	41%
1 mese	2.5-16.5	56%
6 mesi	4.0-13.5	61%
12 mesi	4.0-10.5	61%
4 anni	2.0-8.0	50%
8 anni	1.5-6.8	39%
21 anni	1.0-4.8	34%

Tabella II. Linfociti: valori normali per l'età.

normalità. Dunque, sebbene una conta linfocitaria normale debba essere considerata altamente rassicurante, non ci si potrà fermare qui, se non quando anche l'andamento clinico resti compatibile con un'accettabile risposta immunitaria.

Data la grande variabilità della conta linfocitaria nei primi anni di vita, è però necessario fare sempre riferimento ai valori normali per l'età (Tabella II).

**Conta dei neutrofilii.** La formula leucocitaria può permettere di rilevare difetti numerici dei neutrofilii. Si considerano nella norma valori di neutrofilii in numero assoluto corrispondenti a 1000/ $\mu$ l in soggetti sotto l'anno di età, e 1500/ $\mu$ l in soggetti rispettivamente sopra l'anno di vita. In ogni caso si parla di neutropenia grave quando i valori sono inferiori a 500 neutrofilii/ $\mu$ l.

Valori compresi tra 1500 e 1000 configurano una condizione di neutropenia lieve, mentre valori compresi tra 1000 e 500 una neutropenia moderata.

Una neutropenia può riconoscere diverse cause: può essere secondaria a infezione e pertanto transitoria, può avere andamento ciclico e benigno (si esprime in tal caso con infezioni febbrili ricorrenti a cadenza di circa 3 settimane) oppure può essere congenita e persistente (sindrome di Kostmann, spesso associata a eosinofilia).

Non solo la neutropenia, ma anche la neutrofilia, possono essere espressione di un difettoso funzionamento dei neutrofilii. Questa situazione si può verificare, per esempio, nella malattia granulomatosa cronica (CGD), ed è tipica del difetto di espressione delle molecole di adesione leucocitaria (LAD1 e LAD2). In quest'ultimo caso è caratteristico il riscontro di una leucocitosi neutrofila importantissima, con valori superiori a 50.000/ $\mu$ l. Dal punto di vista clinico è bene tener presente che nella LAD le infezioni cutanee non si esprimono come ascessi ma come ulcere, prive di neutro-

Età	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Titolo IHA
1-3 mesi	468 (231-497)	24 (8-74)	74 (26-210)	1:5 (0-1:10)
4-6 mesi	434 (222-846)	20 (6-60)	62 (28-39)	1:10 (0-1:160)
7-12 mesi	569 (351-919)	29 (10-85)	89 (38-204)	1:80 (0-1:640)
13-24 mesi	801 (264-1509)	54 (17-178)	128 (48-337)	1:80 (0-1:640)
2-3 anni	889 (462-1710)	68 (27-173)	126 (62-257)	1:160 (1:10-1:640)
4-5 anni	1117 (528-1959)	98 (37-257)	119 (49-292)	1:80 (1:5-1:640)
6-8 anni	1164 (633-2016)	113 (41-315)	121 (56-261)	1:80 (1:5-1:640)
9-11 anni	1164 (707-1919)	127 (60-270)	129 (61-276)	1:160 (1:20-1:640)
12-16 anni	1105 (640-1909)	136 (61-131)	132 (59-297)	1:160 (1:10-1:320)

Tabella III. Gammaglobuline: valori normali per l'età.

filii, che non sono in grado di raggiungere il sito dell'infezione per il difetto delle molecole di adesione.

**Conta piastrinica.** Sempre dall'emocromo è possibile apprendere il numero e la dimensione delle piastrine. La presenza di una piastrinopenia con un volume piastrinico ridotto in un maschio che presenti infezioni ricorrenti ed eczema suggerisce la diagnosi di sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS); tuttavia questa diagnosi va presa in considerazione anche in maschi che presentino piastrinopenia con volume piastrinico ridotto in assenza dei sintomi clinici su riportati (piastrinopenia X-linked). Queste due diverse forme di espressione clinica sono dovute a mutazioni differenti nello stesso gene.

#### Gammaglobuline

Il dosaggio delle gammaglobuline è un esame eseguibile da qualsiasi laboratorio e dai costi contenuti, ed è fondamentale nell'iter diagnostico delle immunodeficienze. L'elettroforesi delle proteine plasmatiche, talvolta utilizzata come screening dell'ipogammaglobulinemia, è poco attendibile nel bambino molto piccolo, nel quale i livelli sierici di gammaglobuline sono fisiologicamente bassi. Da ricordare, comunque, che un eccesso di Ig (valutabile anche alla elettroforesi) è un segno di allarme per infezione da HIV, dunque per un'immunodeficienza secondaria.

Soprattutto nei primi anni di vita, è importante comunque che i dati vengano riferiti ai valori normali per l'età (Tabella III).

Il difetto di Ig può riguardare una singola classe oppure tutte e tre le classi; può o non può essere associato ad alterazioni dell'emocromo che (vedi sopra) aiutano a interpretare i reperti e a classificare la malattia.

□ Valori di IgA minori di 5 mg/dl in presenza di normali livelli delle altre classi di Ig e con emocromo normale: la dia-

gnosi è "difetto selettivo di IgA". È il reperto patologico più comune: spesso è un reperto casuale, privo di rilevanti implicazioni cliniche. A volte è associato a patologia autoimmune.

□ Bassi valori di IgG con normalità dell'emocromo e delle altre classi di immunoglobuline; le diagnosi possibili sono: ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia e ipogammaglobulinemia comune variabile (CVI).

*NB.* L'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia è un ritardo fisiologico della maturazione della anticorpoesi, caratterizzato da ipogammaglobulinemia che si evidenzia in seguito alla diminuzione degli anticorpi materni con una successiva normalizzazione delle immunoglobuline entro i primi anni di vita. La CVI è una entità mal definita che comprende verosimilmente diverse entità patologiche, sia congenite (ad esempio varianti genetiche della agammaglobulinemia di Bruton, sindrome di immunodeficienza con iper-IgM) sia acquisite (malattia linfoproliferativa X-associata).

□ Difetto a carico delle IgG e di una o più delle altre classi di immunoglobuline, con emocromo normale: sono ancora da prendere in considerazione la ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia e la CVI; inoltre la agammaglobulinemia X-associata di Bruton e la sindrome di immunodeficienza con iper-IgM.

Dati clinici come la presenza di tonsille e linfonodi possono indirizzare il sospetto diagnostico (la loro assenza depone per una agammaglobulinemia).

In presenza di livelli di IgG e IgA bassi e di valori di IgM normali o elevati andrà considerata la possibilità di un'immunodeficienza con iper-IgM (talvolta suggerita anche dal reperto all'emocromo di una neutropenia); si tratta di una PID complessa, a prognosi peggiore rispetto alla malattia di Bruton.

□ Valori di Ig elevati in presenza di un emocromo normale e di una storia clinica molto suggestiva per PID: considera-

re l'ipotesi di una infezione da HIV.

□ Valori di Ig normali in presenza di emocromo normale e di una storia clinica molto suggestiva per PID: non escludere del tutto l'ipotesi di una PID ancora incompletamente espressa (CVI, sindrome di immunodeficienza con iper-IgM): il dosaggio degli anticorpi acquisiti con la vaccinazione (anti-tossoidi tetanico, anti-HbsAg) rappresenta un esame di secondo livello molto informativo.

## GLI ESAMI DI SECONDO LIVELLO

Abbiamo visto che esistono situazioni di incertezza: patologia severa malgrado la normalità degli esami di primo livello, oppure esami di primo livello positivi o ambigui, tali comunque da richiedere un approfondimento. È chiaro che il discorso a questo punto si fa più complesso e difficile, e che potrà essere ragionevole, comunque, già in questa fase, rivolgersi per consulenza a un centro di riferimento. Tuttavia esiste spesso uno spazio per un semplice approfondimento ulteriore. Analizziamo le diverse circostanze.

**Linfopenia.** È di per sé un segno di laboratorio molto minaccioso, il più preoccupante in assoluto, e forse il più trascurato; la ripetizione dell'esame a breve distanza, il dosaggio delle Ig (se non è stato già fatto) ed eventualmente un esame preliminare delle principali sottopopolazioni linfocitarie è quanto si può fare da subito senza perder troppo tempo.

Gli esami cellulari di secondo livello (sottopopolazioni linfocitarie, test di ipersensibilità ritardata, test di proliferazione in vitro) saranno riservati ai soggetti con alterazione persistente della conta linfocitaria e comunque ai soggetti con sintomi e segni molto suggestivi di immunodeficienza combinata.

La valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie comprende l'analisi di espressione del CD3 (linfociti T), CD4 (T helper), CD8 (T citotossici), CD56 (NK), CD19 (linfociti B).

**Neutropenia.** Nella maggior parte delle neutropenie riscontrate in vicinanza di una malattia febbrile, si tratta di neutropenie transitorie post-infettive. Un primo tempo diagnostico (dopo avere escluso la leucemia) è quindi inevitabilmente quello della ripetizione dell'esame. Questo va ripetuto anche più volte, almeno ogni settimana per un mese, se si sospetta una neutropenia ciclica.

Se la neutropenia è persistente, può

essere molto utile un test funzionale, il test all'idrocortisone, che si esegue dopo aver determinato il numero assoluto di neutrofilici circolanti (valore basale), somministrando endovena 200 mg di idrocortisone (indipendentemente dal peso corporeo), e valutando quindi a diversi tempi (30', 1, 2, 4, 6, 12, 24 ore) il numero assoluto dei neutrofilici circolanti. Se il numero aumenta di almeno 7 volte rispetto al valore basale, avvicinandosi ai 4000 neutrofilici/μl, il test è positivo, e la diagnosi orientativa è quella di neutropenia benigna del lattante. Se invece i neutrofilici non aumentano, o aumentano in misura trascurabile, allora la negatività del test all'idrocortisone orienta il sospetto diagnostico verso una forma grave di granulocitopenia familiare.

*NB.* Una neutropenia si può associare ad altre immunodeficienze (come l'ipogammaglobulinemia con iper-IgM) oppure far parte di sindromi complesse come quella di Schwachman (con deficit del pancreas esocrino, difetto di crescita, complicanze ossee e neurologiche). In considerazione della prima di queste ipotesi sarà dunque da fare un dosaggio delle Ig, mentre la seconda ipotesi richiederà un approccio essenzialmente clinico, da affidare anche alla evoluzione clinica.

**Neutrofilia.** Abbiamo visto che una neutrofilia persistente può essere spia di un difetto di espressione delle molecole della adesione leucocitaria (LAD1 e LAD2), o di una malattia granulomatosa cronica (CGD).

La conferma del primo sospetto diagnostico viene posta mediante l'analisi citofluorimetrica dell'espressione sulla superficie dei granulociti di CD18 (LAD1) e di sialil-Lewis X (LAD2), ed è riservata dunque a un laboratorio specificamente qualificato.

La conferma diagnostica della CGD si basa invece sulla dimostrazione di una riduzione nella produzione dello ione superossido (NBT test, test alla diidrorodamina 123), esame molto semplice che può essere effettuato dovunque, anche se usualmente non fa parte della routine.

**Piastrinopenia cronica.** Se con piastrine piccole, e se associata a una clinica suggestiva di immunodeficienza, può far pensare, come si è detto, a una sindrome di Wiskott-Aldrich. Non si potrà evitare un puntato midollare, oltre al dosaggio delle Ig (IgA).

**Difetto di gammaglobuline**

□ Valori di IgA minori di 5 mg/dl in pre-

senza di normali livelli delle altre classi di Ig e con emocromo normale: difetto selettivo di IgA. Non c'è bisogno di un approfondimento diagnostico; bisogna solo ricordare che il deficit isolato di IgA si associa spesso con patologie autoimmuni e con la celiachia. Un dosaggio delle transglutaminasi umane di classe IgG è indicato.

□ Difetto delle IgG con normalità dell'emocromo e delle altre classi di immunoglobuline. L'ipotesi più probabile è quella di ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia nel primo anno di vita; l'ipotesi di ipogammaglobulinemia comune variabile (CVI) è da prendere in considerazione nel bambino più grandicello. Per valori di IgG < 250 mg/dl può essere raccomandato di avviare subito la terapia sostitutiva con IgV; altrimenti, se il soggetto sta bene, è sufficiente l'attesa senza altri esami se non il controllo del dato nei mesi successivi, fino a tempi ragionevoli ad escludere la forma transitoria. Se il valore basso persiste, e a maggior ragione se la risposta agli antigeni è assente, la terapia sostitutiva va avviata anche in soggetti asintomatici (anche con valori di IgG al di sopra di 250 mg/dl). Il dosaggio degli anticorpi specifici contro antigeni vaccinali (HbsAg, tossoidi difterico) costituisce l'eventuale esame di secondo livello e, se negativo, avvalorata la diagnosi di ID comune variabile.

□ Difetto delle IgG e di una o più delle altre classi di immunoglobuline. Se c'è un difetto totale di IgA e IgM, in un maschio, l'ipotesi più probabile è quella di agammaglobulinemia X-associata di Bruton (XLA). Altrimenti, senza escludere il deficit transitorio e la CVI, va tenuta in considerazione l'ipotesi di una immunodeficienza con iper-IgM.

In ogni caso è necessario completare la valutazione immunologica con l'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie.

Nel caso di maschi che presentano valori di B linfociti (CD19) inferiori dell'1-2% si può porre diagnosi di XLA, senza ricorrere ad accertamenti molecolari nel caso vi siano maschi affetti anche in altre generazioni. In caso di dubbio anamnastico (albero genealogico negativo) va fatta una diagnosi genetica con analisi molecolari (presenza di mutazioni nel gene BTK); infatti il fenotipo della agammaglobulinemia può essere legato (nel 10% dei casi) a mutazioni diverse, non necessariamente X-associate. Il problema non riguarda però il paziente, ma il consiglio genetico. Se invece i linfociti B sono presenti in proporzione normale,

devono ancora essere prese in considerazione le ipotesi di ipogammaglobulinemia transitoria o di CVI, e va ricercata la positività o meno degli anticorpi vaccinali. In presenza di livelli di IgG e IgA bassi e di valori di IgM normali o elevati andrà considerata la possibilità di una immunodeficienza con iper-IgM: la diagnosi può essere posta mediante la valutazione dell'espressione della molecola CD40L sui linfociti T attivati.

#### CASI CLINICI ISTRUTTIVI

I casi che seguono sembreranno contraddittori con quanto sopra esposto. La presentazione "razionalizzata" di una sorta di semplice algoritmo per porre ed affrontare il sospetto di PID sembra scontrarsi con quanto è avvenuto nei due casi riportati. Nel primo, infatti, la diagnosi di PID è stata posta malgrado la sostanziale normalità dei due esami di prima battuta, l'emocromo e il dosaggio delle Ig; nel secondo il sospetto clinico di PID (infezioni suppurative gravi e ricorrenti, peraltro con emocromo e Ig normali) è stato smentito da un approccio clinico ragionato. In realtà i due casi clinici completano, più che contraddire, l'algoritmo, sottolineando quanto già detto e ripetuto, cioè che è la clinica che deve sempre guidare la danza, anche se non si può danzare senza l'accompagnamento di un laboratorio correttamente interpretato.

**Primo caso.** Al viene ricoverato a dieci mesi per un distress respiratorio ingravescente presso la Clinica Pediatrica di Trieste. Il quadro era esordito un mese prima come una banale virosi presente anche nel fratello di 5 anni ma, a differenza di quanto avveniva in quest'ultimo, era progredito verso una polmonite interstiziale (documentata radiologicamente), ed era continuato a peggiorare nonostante un'aggressiva terapia antibiotica, associata a trattamento steroideo. Il quadro si aggrava ulteriormente per la comparsa di ipercapnia con l'istaurarsi di una vera e propria ARDS. Viene deciso l'impiego del surfattante alveolare per via endotracheale, associato alla restante terapia con antibiotici e steroidi ad alte dosi.

I primi test di laboratorio per indagare la funzione immunitaria rilevano valori normali di immunoglobuline sieriche, ad eccezione di un modesto deficit di IgA, facendo ritenere improbabile un difetto immunologico primitivo (IgG 640 mg/dl; IgM 35 mg/dl; IgA 7 mg/dl).

La ricerca del CMV con tecnica di coltura rapida in un campione di aspirato faringeo risulta positiva. Si decide di eseguire un lavaggio broncoalveolare che identifica tramite PCR il *Pneumocystis carinii*, imponendo la necessità di indagini immunologiche più approfondite.

Viene riscontrata l'assenza degli anticorpi specifici rivolti verso gli antigeni vaccinali, nonostante fossero state eseguite le vaccinazioni di legge, e di quelli diretti verso la virosi in atto (assenza di anticorpi antitetano, anti-HBsAg, anti-pertosse e anticorpi anti-CMV sia IgG che IgM).

Si associa alla terapia già in atto il trattamento mirato verso i due agenti isolati (cotrimoxazolo e ganciclovir) e l'infusione endovena di immunoglobuline ad alte dosi. A distanza di 15 giorni il bambino viene svezzato dalla ventilazione assistita e quindi dall'ossigenoterapia di supporto con cannule nasali.

Le indagini immunologiche vengono completate dopo due settimane presso la Clinica Pediatrica di Brescia, dove viene documentato un grave difetto dell'espressione del CD40L sui linfociti T attivati del paziente, tipico dell'immunodeficienza X-recessiva con iper-IgM (XHIM). La diagnosi viene confermata con l'analisi di sequenza del DNA genomico, che evidenzia una sostituzione nucleotidica nota (C782T) a carico del gene del CD40L.

A distanza di sei mesi dall'episodio acuto è stato effettuato TMO da fratello HLA-identico, preceduto dalla dimostrazione di una istologia non alterata alla biopsia epatica.

L'esordio della XHIM con una pneumopatia acuta potenzialmente fatale si è realizzato a "ciel sereno", all'età di dieci mesi in una storia senza altri elementi suggestivi di immunodeficienza. La polmonite da *Pneumocystis carinii* (PPC), dimostrata attraverso il lavaggio broncoalveolare, è stata l'elemento più pesante del sospetto di immunodeficienza. La diagnosi specifica ha consentito di effettuare la terapia di elezione (il trapianto) prima che si verificasse l'infezione da *Cryptosporidium*, che condiziona l'evoluzione di una grave epatopatia in questi pazienti.

**Secondo caso.** SR, bambina nata alla 36<sup>a</sup> settimana di gravidanza, viene ricoverata all'età di 3 mesi per una sepsi con meningite da *Haemophilus influenzae* tipo B. La bambina supera l'episodio acuto, ma con un danno neurologico che si renderà evidente nei mesi successivi

#### MESSAGGI CHIAVE

- ❑ Le ID severe e le CID, per le quali è d'obbligo un trattamento specifico (trapianto) e tempestivo, si verificano nel primo anno di vita; altre, meno "urgenti", possono esprimersi più tardi.
- ❑ Due esami, l'emocromo e il dosaggio delle IgG, sono sufficienti a identificare a un primo screening la maggior parte dei casi.
- ❑ La ripetizione degli esami: ovvero alcuni semplici esami di approfondimento possono costituire un secondo tempo, ancora gestibile in ambulatorio, nei casi dubbi di moderata gravità.

con un rallentato sviluppo psicomotorio. A 6 mesi viene ricoverata per una bronchiolite con desaturazione. A distanza di poche settimane dalla dimissione rientra con una sintomatologia respiratoria di tipo bronco-ostruttivo e, nel corso del ricovero, sviluppa una broncopolmonite. La crescita è stentata, con presenza di grassi fecali. Le immunoglobuline e le sottopopolazioni linfocitarie sono nella norma, il test del sudore è negativo. A distanza di un mese rientra nuovamente per una polmonite, ma una sintomatologia respiratoria caratterizzata da ostruzione nasale, fischi e gemiti, viene riferita presente in modo variabile anche durante la visita a domicilio. Viene eseguita una radiografia a esofago e stomaco con pasto baritato, che dimostra un massivo passaggio di mezzo di contrasto nell'albero respiratorio con netto disegno dei bronchi. Le infezioni ricorrenti erano dovute, in questa bambina, a più o meno importanti polmoniti *ab ingestis*, dovute alla immatura funzione di deglutizione, secondaria alla lesione cerebrale.

#### Bibliografia

1. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. Arch Dis Child 1994; 70:260-3.
2. Plebani A. Immunologia pediatrica. McGraw-Hill 1998.
3. Ugazio A, et al. Il bambino immunodepresso. CEA, 1995.
4. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. N Engl J Med 1995 Aug 17;333(7):431-40.
5. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. N Engl J Med 2000 Nov 2;343(18):1313-24.
6. Woroniecka M, Ballou M. Office evaluation of children with recurrent infection. Pediatr Clin North Am 2000 Dec;47(6):1211-24.
7. Schwartz SA. Intravenous immunoglobulin treatment of immunodeficiency disorders. Pediatr Clin North Am 2000 Dec;47(6):1355-69.