

Immunodeficienze primitive: istruzioni per l'uso

ANGELA PIRRONE, ALBERTO TOMMASINI

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Sotto questa dizione si includono tutti i difetti congeniti di funzionamento del sistema immunitario, che possono manifestarsi con varie combinazioni di sintomi infettivi, infiammatori e autoimmuni. Il capitolo si è dunque allargato e complicato. Questo articolo è strettamente pratico e indica i segnali di sospetto, clinici e di laboratorio, e gli esami di prima battuta per confermare il sospetto.

Di solito siamo abituati a pensare alle immunodeficienze primitive (PID) come condizioni caratterizzate da un'anomala suscettibilità a infezioni ricorrenti o gravi. La *Jeffrey Modell Foundation*, un'associazione no profit dedicata a migliorare la diagnosi e la cura delle PID, ha stilato una lista di segni di allarme che dovrebbero evocare il sospetto di immunodeficienza (Tabella I). La maggior parte dei segni contenuti in questa lista focalizza effettivamente sull'anomala suscettibilità dei pazienti alla patologia infettiva. In un articolo su *Medico e Bambino* del 2001, l'approccio al sospetto di immunodeficienza primitiva da noi proposto partiva proprio dalle infezioni ricorrenti¹. Tuttavia, negli anni più recenti, si è teso a includere nel campo delle immunodeficienze primitive tutti i difetti congeniti di funzionamento del sistema immunitario, che possono manifestarsi con varie combinazioni di sintomi infettivi, infiammatori e autoimmuni (Tabella II). Nello stesso tempo, la Società Europea per lo studio delle Immunodeficienze (ESID) ha proposto un nuovo set di criteri, che include le manifestazioni di autoimmunità e infiammazione tra i segni di sospetto di PID (Tabella III)².

Anche noi ci siamo interessati dell'argomento sulle pagine di *Medico e Bambino*, sottolineando ad esempio l'importanza di segni di sospetto come l'eritrodermia neonatale³ o ancora come le manifestazioni autoimmuni⁴.

PRIMARY IMMUNODEFICIENCY DISEASES

(*Medico e Bambino* 2010;29:629-635)

Key words

Primary immunodeficiency disease, Warning criteria, Infection, Inflammation, Autoimmunity

Summary

Primary immunodeficiency diseases (PIDs) are a wide group of rare disorders. In spite of the set up of warning criteria, a practical approach for suspect and diagnosis is still difficult. Based on few exemplar clinical cases and on the review of our experience, we propose some practical hints for suspecting and diagnosing PIDs in different age groups.

Una revisione della nostra casistica complessiva di PID, riletta alla luce di queste nuove problematiche, ci consente di ritornare sull'argomento proponendo a proporre una nuova visione d'insieme, che tenga conto della definizione di nuove immunodeficienze e anche della variabile modalità di presentazione di difetti già noti, giungendo infine ad alcuni consigli pratici per il sospetto e la diagnosi. Dato che il peso di diversi elementi clinici nel sospetto di PID è fortemente legato all'età del bambino, abbiamo provato a rileggere un possibile utilizzo dei criteri di sospetto su questa base.

IL PRIMO ANNO DI VITA

• Una **infezione grave o da germi inusuali** ha costituito il segno di sospetto di PID nel 20% della nostra casistica. L'isolamento di *Pneumocystis jirovecii* e/o infezioni invasive da citome-

galovirus hanno guidato la diagnosi in 2 casi: uno con sindrome da iper-IgM (XHIM), l'altro con immunodeficienza combinata grave (*Severe Combined ImmunoDeficiency*, SCID). L'isolamento di patogeni opportunisti come *Serratia marcescens*, *Klebsiella* o *Aspergillus* ha guidato il sospetto in 4/6 casi di malattia granulomatosa cronica (CGD); la candidiasi cutanea cronica ha suggerito l'esistenza di una PID in un caso di SCID e in un caso di APECED (*Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dysplasia*)⁵. Un'infezione disseminata da micobatteri atipici, infine, può ritrovarsi nelle sindromi da iper-IgM o può essere indicativa di un nuovo gruppo di difetti dei fagociti, che coinvolgono il segnale di alcune citochine (interleuchina 12, interferone gamma, interleuchina 23).

• L'**infezione profonda** con sintomi sistemici subdoli è un criterio di sospetto fortemente suggestivo di malattia da difetto di fagociti, in particolare

SEGNII DI ALLARME PER IL SOSPETTO DI IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA SECONDO LA JEFFREY MODELL FOUNDATION*

1. Quattro o più otiti/anno
2. Due o più sinusiti gravi/anno
3. Due o più mesi di terapia antibiotica con effetto scarso o nullo
4. Due o più polmoniti/anno
5. Difetto di crescita ponderale nel lattante
6. Ascessi ricorrenti profondi a carico di pelle o di organi interni
7. Candidiasi orale persistente o infezioni fungine della pelle
8. Necessità di anticorpi per via endovenosa per eradicare le infezioni
9. Due o più infezioni profonde, inclusa la setticemia
10. Storia familiare di immunodeficienze primitive

*Si tratta di criteri a uso del paziente stesso: il sospetto va posto in presenza di 2 o più dei segni elencati (da: www.info4pi.org).

Tabella I

CLASSIFICAZIONE DELLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE SECONDO L'ASSOCIAZIONE INTERNAZIONALE DELLE SOCIETÀ DI IMMUNOLOGIA

Difetti anticorpali	Difetto di IgA, agammaglobulinemie (malattia di Bruton nel maschio), ipogammaglobulinemia comune variabile. L'ipogammaglobulinemia con iper-IgM è inclusa in questo gruppo ma in realtà si comporta più come un difetto combinato
Difetti cellulari (o combinati)	Immunodeficienze combinate gravi (SCID), varianti con espansione di linfociti attivati (sindrome di Omenn, leaky SCID)
Difetti dei fagociti	Malattia granulomatosa cronica, difetto di adesione leucocitaria. Le sindromi linfocitarie familiari sono incluse in questo gruppo, anche se dipendono per lo più da un difetto di citotossicità T o NK
Difetti complessi in quadri sindromici definiti	Sindrome di Wiskott-Aldrich, sindrome di DiGeorge, sindrome di Job, sindrome linfoproliferativa X-linked (per certi versi più affine alle istiocitosi) ecc.
Difetti del complemento	Difetto di componenti del complemento o di altri peptidi implicati nell'immunità naturale
Disregolazioni immuni*	Sindromi linfoproliferative da difetto di apoptosi; malattie autoimmuni da difetto di tolleranza, tra cui poliendocrinopatie autoimmuni
Sindromi autoinfiammatorie*	Febbri periodiche; malattie infiammatorie multisistemiche a esordio precoce (CIAS1-patie). Spesso giungono all'attenzione del reumatologo
Difetti non classificati altrove	Difetto immune documentato su base clinica e/o funzionale di laboratorio

All'interno di ciascuna categoria possono essere incluse numerose malattie diverse (http://www.esid.org/esid_registry.php).

*Categorie recentemente incluse. L'inclusione delle sindromi autoinfiammatorie tra le PID non è da tutti accettata.

Tabella II

della malattia granulomatosa cronica: ascessi epatici, osteomieliti e masse polmonari da *Aspergillus* sono alcune delle localizzazioni tipiche⁶. L'ecografia del fegato può, in caso di sospetto, permettere un rapido orientamento della diagnosi.

- Nella nostra casistica, l'esordio

precoce di manifestazioni infiammatorie o autoimmuni a carico dell'intestino (malattia di Crohn, colite ulcerativa, enteropatia autoimmune) ha costituito un frequente segno di sospetto di PID (nel 18% dei casi)⁴. La dermatite grave nei primi mesi di vita, spesso con eritrodermia, è stata im-

SEGNII DI ALLARME PER IL SOSPETTO DI IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA SECONDO L'ESID

- Infezioni ricorrenti ORL e respiratorie
- Difetto di crescita nel piccolo lattante
- Infezioni ricorrenti da piogeni
- Infezioni ricorrenti sempre dallo stesso tipo di patogeno
- Malattie autoimmuni o infiammatorie croniche/linfoproliferazione
- Insieme di sintomi clinici indicativi di specifiche sindromi
- Angioedema

Tabella III

portante nel 13% delle nostre PID³. Complessivamente, sintomi di tipo infiammatorio e/o autoimmune e/o linfoproliferativo hanno avuto importanza nel sospetto di PID in quasi la metà dei casi. Questo comportamento si è verificato con qualche piccola differenza all'interno di tutte le categorie di PID. I criteri che hanno suggerito di valorizzare questi sintomi sono stati: l'esordio precoce, la ricorrenza di manifestazioni autoimmuni multiple (ad esempio per le poliendocrinopatie autoimmuni) o ancora una malattia infiammatoria con anomala resistenza a terapie convenzionali.

I casi

1. A. giunge in ospedale all'età di 10 mesi a causa di un grave distress respiratorio sviluppatosi come complicanza di un'infezione delle alte vie respiratorie. Prima di questo episodio l'anamnesi patologica era sostanzialmente muta: il bambino fino a quel momento cresceva in modo adeguato e non aveva sviluppato infezioni rilevanti. L'aspetto radiografico di pneumopatia interstiziale (*Figura 1*) e la particolare gravità del quadro clinico suggerivano l'ipotesi di un difetto immunitario sottostante, ma i primi esami effettuati in questo senso mostrarono una normale conta linfocitaria con regolare distribuzione delle sottopopolazioni, una lieve neutropenia e un difetto di IgA. Tuttavia questi due esami, di per sé scarsamente indicativi di PID, sono stati rivalutati quando nel lavaggio broncoalveolare sono stati isolati citomegalovi-



Figura 1. Aspetto radiografico di pneumopatia interstiziale.

rus e *Pneumocystis jirovecii*. A questo punto, il quadro complessivo ha suggerito una specifica immunodeficienza primitiva, l'ipogammaglobulinemia con iper-IgM, che può tipicamente presentarsi con un'infezione grave accompagnata da alterazioni apparentemente minori dell'immunità (difetto di IgA e lieve neutropenia). La diagnosi è stata quindi confermata sia sul piano immunologico (mancata espressione di CD40L su linfociti T attivati) che genetico e il bambino è stato sottoposto con successo a trapianto di cellule staminali ematopoietiche dal fratello HLA identico⁷.

2. F. viene ricoverato in Clinica Pediatrica all'età di otto mesi per astenia, anoressia, calo ponderale e febbre, comparsi in seguito a una gastroenterite a sei mesi di vita. Gli esami di laboratorio avevano evidenziato una ipertransaminasemia e un'anemia con indici di flogosi aumentati (VES 120, PCR 6.41). L'ecografia epatica mostrava la presenza di lesioni iperecogene e rotondeggianti. Per il sospetto di una malattia granulomatosa cronica è stato successivamente eseguito il test al superossido e l'NBT test che hanno permesso di formalizzare la diagnosi. Il trattamento si è basato sulla somministrazione di antibiotici e antifungini in acuzie, ma la guarigione è stata conseguita solo grazie al trapianto di midollo osseo.

3. A. è venuto alla nostra attenzione all'età di 10 mesi per episodi di diarrea muco-sanguinolenta. L'esame obietti-

vo e la sua anamnesi rivelavano una storia di petecchie insorta in età neonatale, mentre gli esami di laboratorio indicavano un'importante piastrinopenia ($23.000/\text{mm}^3$) con un volume piastrinico medio ai limiti della norma (7,8 fl). La colonscopia mostrava una colite aftosa con lesioni erosive e depositi di fibrina e pus. Il sospetto di sindrome di Wiskott-Aldrich è stato guidato dalle manifestazioni infiammatorie a livello colico associate alla piastrinopenia, pur in assenza di eczema e infezioni (che costituiscono insieme alla piastrinopenia la triade caratteristica di questa sindrome). Il paziente, sottoposto al trapianto di midollo osseo da donatore, è sfortunatamente deceduto all'età di quattro anni in seguito a complicanze (GVHD e coagulazione intravasale disseminata).

Il sospetto

- **Sintomi infettivi:** a questa età l'inusualità del germe in causa e la severità dell'andamento dell'infezione giocano un ruolo molto più importante rispetto alla ricorrenza. Le principali condizioni da sospettare includono: immunodeficienze combinate gravi (SCID); ipogammaglobulinemia con iper-IgM; sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS); malattia granulomatosa cronica (CGD).

- **Sintomi autoimmuni/infiammatori/linfoproliferazione:** la presenza di sintomi infiammatori intestinali nei primi mesi di vita impone il sospetto di PID: una colite ulcerosa può essere indicativa di una WAS, prima ancora che compaiano il tipico eczema e sintomi infettivi; una malattia infiammatoria cronica deve indurre a sospettare la CGD e altri difetti dei fagociti; una diarrea intrattabile e/o una dermatite grave devono far pensare a una SCID e ad altre immunodeficienze complesse, come l'immunodisregolazione con poliendocrinopatia ed enteropatia autoimmune legate al cromosoma X (IPEX) e altre varianti simili (IPEX-like). Il sospetto sarà rinforzato in presenza di altri segni infiammatori (specialmente cutanei) o infettivi. Un'infiammazione grave con interessamento multisistemico (ad esempio a carico del fegato, della cute e delle cellule del

sangue) deve far pensare a una istiocitosi⁸. In questo gruppo esistono alcune vere e proprie immunodeficienze, dovute a difetti di funzionalità citotossica delle cellule NK e dei linfociti CD8 (sindromi familiari emofagocitiche o FLH).

- **Altro:** difetto di accrescimento; familiarità; segni suggestivi di malattie specifiche (piastrinopenia nella WAS; facies e malformazioni tipiche nella sindrome di DiGeorge).

Il laboratorio

- **Emocromo**

- **Linfopenia:** occorre porre attenzione ai percentili dei linfociti nel primo anno di vita (Tabella IV)⁹. Cant e collaboratori mostrarono che in molti casi di SCID la semplice attenzione ai valori della prima conta linfocitaria effettuata avrebbe potuto permettere di formulare una diagnosi tempestiva (in media 8 settimane prima di quella realmente avvenuta), cosa particolarmente importante di fronte a malattie gravi che possono beneficiarsi di un trattamento precoce¹⁰.

- **Neutropenia/neutrofilia:** una diminuzione della conta dei neutrofilici (valori normali tra 1500 e 8500/ mm^3 nella popolazione caucasica, un po' più bassi in altre popolazioni) può verificarsi nelle neutropenie congenite o acquisite, nella sindrome da iper-IgM e nella sindrome di Wiskott-Aldrich. Un aumento della conta dei neutrofilici è tipico invece della malattia granulomatosa cronica.

- **Eosinofilia:** valori molto elevati di eosinofili sono indicativi di disregolazione immunitaria e si trovano frequentemente in alcune SCID, nella sindrome da iper-IgE, nell'IPEX e IPEX-like.

- **Piastrinopenia:** una riduzione della conta piastrinica ($< 100.000/\text{mm}^3$) deve far pensare a una sindrome di Wiskott-Aldrich, in particolare (ma non solo) in presenza di un volume piastrinico ridotto (< 7 fl) e/o in presenza di elementi clinici quali infezioni, eczema e colite.

- **Protidogramma e dosaggio delle immunoglobuline:** permettono di identificare un'ipogammaglobulinemia e di metterla in relazione con perdite da esudato o enterite (nel qual caso ci sarà una diminuzione anche delle albumi-

**VALORI DI RIFERIMENTO DEI LINFOCITI PER ETÀ IN MIGLIAIA PER MM³
(TRA PARENTESI 10° E 90° PERCENTILE)**

Sottogruppo	N	0-3 mesi	3-6 mesi	6-12 mesi	1-2 anni	2-6 anni	6-12 anni	12-18 anni
Globuli bianchi	800	10,60 (7,20-18,00)	9,20 (6,70-14,00)	9,10 (6,40-13,00)	8,80 (6,40-12,00)	7,10 (5,20-11,00)	6,50 (4,40-9,50)	6,00 (4,40-8,10)
Linfociti	800	5,40 (3,40-7,60)	6,30 (3,90-9,00)	5,90 (3,40-9,00)	5,50 (3,60-8,90)	3,60 (2,30-5,40)	2,70 (1,90-3,70)	2,20 (1,40-3,30)
CD3	699	3,68 (2,50-5,50)	3,93 (2,50-5,60)	3,93 (1,90-5,90)	3,55 (2,10-6,20)	2,39 (1,40-3,70)	1,82 (1,20-2,60)	1,48 (1,00-2,20)
CD19	699	0,73 (0,30-2,00)	1,55 (0,43-3,00)	1,52 (0,61-2,60)	1,31 (0,72-2,60)	0,75 (0,39-1,40)	0,48 (0,27-0,86)	0,30 (0,11-0,57)
CD16/56	770	0,42 (0,17-1,10)	0,42 (0,17-0,83)	0,40 (0,16-0,95)	0,36 (0,18-0,92)	0,30 (0,13-0,72)	0,23 (0,10-0,48)	0,19 (0,07-0,48)
CD4	699	2,61 (1,60-4,00)	2,85 (1,80-4,00)	2,67 (1,40-4,30)	2,16 (1,30-3,40)	1,38 (0,70-2,20)	0,98 (0,65-1,50)	0,84 (0,53-1,30)
CD8	699	0,98 (0,56-1,70)	1,05 (0,59-1,60)	1,04 (0,50-1,70)	1,04 (0,62-2,00)	0,84 (0,49-1,30)	0,68 (0,37-1,10)	0,53 (0,33-0,92)

Da voce bibliografica 9, modificata.

Tabella IV

ne) o con un difetto di sintesi e aumentato consumo (ipogammaglobulinemia isolata, *Figura 2*). Le IgA e IgM esprimono la produzione da parte del bambino mentre nei primi mesi le IgG sono prevalentemente ereditate dalla madre.

• *Test di fagocitosi e di produzione del superossido*: è un semplice test che può

essere eseguito nella maggior parte dei laboratori e che indaga la capacità ossidativa dei granulociti neutrofili dopo uno stimolo (fagocitosi batterica o esteri del forbolo). Il test andrebbe eseguito in tutti i pazienti con infezioni piogeniche ricorrenti, ascessi profondi, osteomieliti da germi saprofiti (co-

me *Aspergillus*, *Nocardia* e *Klebsiella*), ma anche in pazienti con malattia infiammatoria dell'intestino a esordio precoce.

Questi semplici esami permettono un buon orientamento diagnostico nella maggioranza dei casi. Tuttavia, di fronte a un forte sospetto, la loro normalità non può far escludere una PID. In questi casi, e quando uno o più degli esami sopra-elencati risultassero patologici, è indicata una valutazione in centri di riferimento con esami di secondo livello (*Box 1*).

ETÀ PRESCOLARE

Nella nostra casistica una linfoadenopatia non infettiva o disfunzionale ha costituito un criterio di allarme in due casi di ipogammaglobulinemia comune variabile (CVID), permettendo di dar valore a piccoli fatti infettivi ricorrenti in precedenza trascurati.

Una linfoadenopatia disfunzionale (non infettiva, non neoplastica), insieme a epato-splenomegalia, ha costituito un segno importante per il sospetto di alcuni casi di immunodeficienze disregolatorie (sindromi autoimmuni linfoproliferative da difetto di apoptosi; sindrome IPEX).

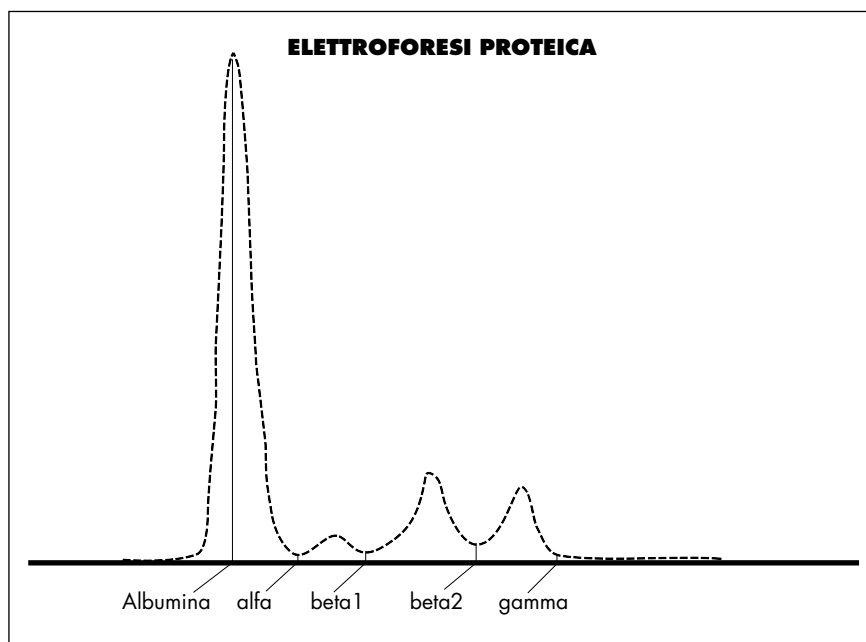


Figura 2. Protidogramma in un caso di ipogammaglobulinemia comune variabile: il picco delle gammaglobuline è assente.

Box 1 - ESAMI DI SECONDO LIVELLO

• **Sottopopolazioni linfocitarie:** alterati rapporti tra le diverse componenti di linfociti T (CD4 e CD8), B e NK permettono di indirizzare il sospetto di SCID verso specifici ambiti molecolari. Ad esempio:

- difetti di generazione del recettore (recettore di T, immunoglobuline): si ripercuotono di solito sia sul numero di linfociti T che B, ma non su quello degli NK (cosiddette SCID T-/B-/NK+ o T+/B-/NK+); ad esempio nel difetto delle proteine di ricombinazione RAG;
- difetti nella trasmissione del segnale di citochine linfotropiche: si ripercuotono sulla generazione di linfociti T e NK ma non sui B (SCIT T-/B+/NK-); ad esempio nel difetto della catena gamma comune, o difetto di JAK3;
- difetti dei meccanismi di crescita dei linfociti: si possono ripercuotere su tutte e tre le componenti (SCID T-/B-/NK-); ad esempio nel difetto di adenosin-deaminasi (ADA).

Altri difetti possono interferire più specificamente con la maturazione di singole sottopopolazioni linfocitarie (CD4 o CD8). Un difetto isolato di linfociti B è caratteristico delle agammaglobulinemie (X-recessiva o autosomica recessiva).

• **Test funzionali ed espressione di specifici antigeni:** i più classici test funzionali indagano la capacità dei linfociti T di proliferare in seguito a stimoli (mitogeni, stimolo recettoriale ecc.) o di esprimere determinati antigeni in seguito ad attivazione (espressione di CD25, CD40L ecc.). Altri test possono indagare funzioni più complesse, come la capacità di rispondere a stimoli apoptotici, la capacità citotossica e la capacità regolatoria.

• **Test genetici:** non sempre indispensabili; se confermano il sospetto diagnostico, possono aggiungere dati utili riguardo alla prognosi e per la consulenza familiare.

Il dosaggio degli anticorpi anti-vaccinali rappresenta a questa età un utile criterio da seguire per il follow-up in bambini con livelli borderline di immunoglobuline, che permette di attendere la maturazione del sistema immunitario.

I casi

1. J. viene alla nostra attenzione all'età di 13 mesi per una linfadenomegalia laterocervicale destra e una scarsa crescita (inferiore al terzo centile). L'anamnesi evidenzia alcune infezioni respiratorie intercorse durante il primo anno di vita e alcuni episodi di adenite laterocervicale a lenta risoluzione. A 10 mesi la bambina aveva avuto una broncopneumonia basale destra, ricaduta alla sospensione dell'antibiotico. Gli esami eseguiti in occasione del nostro ricovero mostrano una grave ipogammaglobulinemia con elevate IgM (IgG 10 mg/dl, IgA 1 mg/dl, IgM 444 mg/dl). Data l'assenza della risposta ai vaccini (tetano, epatite B) e dei linfociti B commutati memoria (all'esame citometrico), è stato avviato trattamento con immunoglobuline ed estensivi accertamenti molecolari (in particolare per le diverse forme di ipogammaglobulinemia con iper-IgM) per identificare la causa del difetto, che tuttavia non

hanno dato esito positivo. La diagnosi finale di esclusione è quindi rimasta quella di ipogammaglobulinemia comune variabile.

2. G., un bambino di 7 anni, viene ricoverato presso il nostro Istituto a causa di un'evidente linfadenomegalia laterocervicale destra, associata a una splenomegalia di natura inspiegata insorta all'età di 5 anni. Gli esami di laboratorio mostravano una ipergammaglobulinemia (IgG 2080 mg/dl, IgA 454 mg/dl), anemia emolitica (11,6 g/dl con aptoglobina di 0,10 mg/dl) e una lieve riduzione delle piastrine (134.000/mm³). Dopo aver escluso sierologicamente le infezioni da *Toxoplasma*, citomegalovirus, Epstein-Barr virus e *Bartonella*, è stata eseguita un'analisi citometrica che ha permesso di individuare un'elevata proporzione di linfociti T negativi sia al CD4 che al CD8 (doppi negativi: *Figura 3*). Quest'ultimo dato di laboratorio, associato alle manifestazioni cliniche linfoproliferative con anemia e piastrinopenia di tipo autoimmune, ha suggerito la presenza di una sindrome linfoproliferativa con autoimmunità (ALPS). La diagnosi è stata successivamente confermata dal test di apoptosi in vitro e dall'analisi genetica

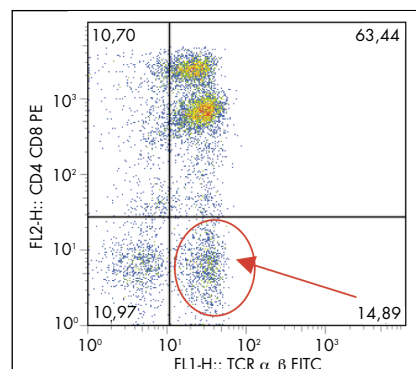


Figura 3. Espressione di antigeni CD4 e CD8 (asse y) e recettore alfa/beta (asse x) su linfociti T. Nel quadrante in basso a destra è evidente un'anomala popolazione negativa ai marcatori CD4 e CD8 e positiva al recettore alfa/beta.

che ha messo in evidenza una mutazione del gene FAS.

3. R. è un bambino di 14 mesi con una storia di infezioni ricorrenti politipiche (2 bronchioliti, 3 tonsilliti, 2 otiti e 2 gastroenteriti) esordita a 3 mesi di vita. Tutti gli episodi infettivi raccolti in anamnesi si caratterizzavano per l'assenza di complicanze ed erano sempre seguiti da pronta guarigione. Il dosaggio delle immunoglobuline evidenziava valori di IgG (445 mg/dl) borderline per età, un lieve difetto di IgA (< 19 mg/dl) e valori normali di IgM. Venivano perciò dosati anche gli anticorpi antivaccinali, la cui presenza negava un difetto maggiore dell'immunità. A un secondo controllo effettuato all'età di 17 mesi, l'anamnesi negativa per ulteriori episodi infettivi, le buone condizioni generali e i normali livelli di immunoglobuline hanno permesso di confermare la diagnosi di ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia (THI).

Il sospetto

• **Sintomi infettivi:** l'inusualità del germe e l'andamento dell'infezione giocano ancora un ruolo più importante rispetto alla ricorrenza infettiva. Ad esempio, infezioni profonde di difficile guarigione possono indicare il sospetto di una CGD, mentre infezioni da protozoi suggeriranno a questa età una iper-IgM più facilmente che una SCID. La semplice ricorrenza infettiva è un criterio poco utile in coincidenza con il

primo ingresso in comunità. In particolare, più del numero conta il tipo delle infezioni: ad esempio, infezioni sempre batteriche a carico di più distretti (non solo oti) sono indicative di un difetto anticorpale (agammaglobulinemia, ipogammaglobulinemia comune variabile) o ancora di un difetto dei fagociti.

• **Sintomi autoimmuni/infiammatori/linfoproliferazione:** man mano che si procede nell'età, il sintomo infiammatorio e autoimmune perde predittività nei confronti di una PID. Tuttavia, la presenza di manifestazioni multiple o un'anomala resistenza alle terapie convenzionali rinforzano ancora il sospetto. A questa età possono ancora essere diagnosticati casi di CGD, IPEX e IPEX-like. La presenza di consanguineità nei genitori è un elemento in più a sostegno di una possibile presenza di una malattia genetica rara a trasmissione autosomica recessiva. La patologia linfoproliferativa sistemica (milza e linfonodi) di natura non determinata, specie se con familiarità o se associata a citopenie autoimmuni, deve far pensare ai difetti di apoptosi, ma può accompagnare anche altre immunodeficienze (CVID, IPEX).

Il laboratorio

Gli esami restano quelli già visti per il primo anno di vita, con qualche piccola nota aggiuntiva. I difetti svelati da una citopenia (linfopenia o neutropenia) sono più raramente diagnosticati a questa età. Diventa invece più informativa la misura delle immunoglobuline, che può utilmente essere arricchita con la valutazione della produzione di anticorpi contro gli antigeni vaccinali (tetano, epatite B): questo esame può essere particolarmente utile per discriminare le ipogammaglobulinemie transitorie dell'infanzia (caratterizzate da livelli moderatamente bassi di immunoglobuline ma, di solito, da normale risposta ai vaccini) rispetto ad altri difetti anticorpali¹¹.

ETÀ SCOLARE

Ricorrenza di linfadeniti e infezioni profonde (osteomieliti) da stafilococco

devono indurre il sospetto di CGD. In alcuni casi il quadro polmonare può suggerire erroneamente una diagnosi di tubercolosi.

Alcuni pazienti possono giungere all'attenzione del medico per disturbi intestinali aspecifici, che si associano frequentemente all'ipogammaglobulinemia. Dall'altra parte, è possibile che una lunga storia di infezioni ricorrenti venga trascurata grazie al buon controllo di queste con la terapia antibiotica.

I casi

1. Y. è un bambino egiziano ricoverato in Clinica Pediatrica all'età di 7 anni per un quadro clinico caratterizzato da una tumefazione linfonodale a livello del muscolo sternocleidomastoideo, con cute eritematosa e lesione fistolosa, e da una seconda lesione a carico del dorso del piede destro. La radiografia del torace mostrava un'opacità polmonare di natura verosimilmente granulomatosa che, insieme all'aumento degli indici di flogosi sistemici e alla provenienza geografica del bambino, aveva fatto ipotizzare una tubercolosi. Tuttavia l'intradermoreazione di Mantoux risultava negativa e veniva esclusa anche un'infezione da *Bartonella* e da HIV. La rivalutazione di una pregressa storia di linfadeniti suppurative recidivanti da *Staphylococcus aureus* e di osteomieliti a carico delle ossa della mano e del piede ha guidato sospetto verso una CGD, che è stato rapidamente confermato dalla positività del test di produzione del superossido. Grazie al trapianto di cellule staminali ematopoietiche ottenute dalla sorella HLA identica, Y. è attualmente in buona salute.

2. P. viene ricoverata in day hospital all'età di 46 anni per il riscontro di una marcata ipogammaglobulinemia (IgG 68 mg/dl, IgM 9 mg/dl e IgA 0 mg/dl) nell'ambito di esami eseguiti per vaghi disturbi gastrointestinali. L'anamnesi era caratterizzata dalla presenza di infezioni ricorrenti dall'età di 4 anni (successivamente all'intervento di adenotonsillectomia), con bronchiti ricorrenti, sinusiti e laringiti, che hanno sempre risposto alla somministrazione

MESSAGGI CHIAVE

Per immunodeficienze si intendono tutti i disturbi congeniti della regolazione della risposta immune: dunque, alle sindromi caratterizzate da un difetto di risposta (con espressione clinica infettiva) si sono aggiunte le sindromi autoinfiammatorie e le malattie autoimmuni. I sintomi di sospetto e gli esami evocativi sono in parte diversi nelle diverse età.

Primo anno di vita

□ **Sospetto.** Le infezioni inusuali per gravità (necessità di terapia intensiva), per agente eziologico (*Pneumocystis jirovecii*), per localizzazione (ascessi epatici, osteomieliti) e per decorso protratto devono far pensare a una PID. Sintomi infiammatori e/o autoimmuni inusuali per precocità di esordio, per gravità e resistenza ai trattamenti e per interessamento di più organi devono ugualmente suggerire una PID.

□ **Esami.** Emocromo (linfopenia nel primo semestre; piastrinopenia nella sindrome di Wiskott-Aldrich; neutropenia o neutrofilia), dosaggio delle immunoglobuline e test del superossido permettono di inquadrare dal punto di vista diagnostico la maggior parte dei casi.

Età prescolare

□ **Sospetto.** Le infezioni inusuali sono sempre da valorizzare. Infezioni ricorrenti: conta più il tipo (ad esempio infezioni batteriche polipatiche) del numero. Sintomi infiammatori hanno importanza solo in caso di associazione (endocrinopatie ed enteropatia autoimmune). L'ipertrofia linfatica disreattiva può accompagnare le manifestazioni infettive nella ipogammaglobulinemia comune variabile (CVID) o le citopenie autoimmuni nelle sindromi linfoproliferative autoimmuni (ALPS).

□ **Esami.** Utili gli anticorpi anti-vaccinali (antiepatite e antitetano) per discriminare una ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia da un difetto anticorpale più grave.

Età successive

□ **Sospetto.** Valorizzare infezioni ricorrenti (infezioni respiratorie, bronchiti, polmoniti) e croniche (ad es. sinusiti) e iperplasie linfatiche non spiegate, pensando a difetti anticorpali o dei fagociti.

□ **Esami.** Come in età prescolare.

dell'antibiotico. È stato riferito inoltre un episodio di broncopolmonite. Nonostante la lunga ricorrenza infettiva, la TAC polmonare non mostrava bronchiectasie e la visita ORL mostrava solo una rinite ipertrofica. All'esame obiettivo non erano presenti linfoadenomegalie né visceromegalie. L'analisi immunologica ha mostrato una normale percentuale di linfociti B, segnalando però una patologica assenza di linfociti B con fenotipo commutato memoria. Sulla base di questi dati clinici e di laboratorio è stata posta diagnosi di immunodeficienza comune variabile e avviata la terapia sostitutiva con immunoglobuline sottocute.

Il sospetto

• *Sintomi infettivi.* Nelle età successive la ricorrenza delle infezioni assume crescente valore. Neanche a questa età, tuttavia, le infezioni ricorrenti devono essere giudicate semplicemente per il numero: bastano infatti poche infezioni respiratorie batteriche in un anno a far suonare il primo campanello d'allarme per il sospetto di una immunodeficienza. Va inoltre posta attenzione all'eventuale presenza di sinusite cronica. Vale la pena osservare che nel nostro ambiente igienico-sanitario è possibile che alcuni difetti si esprimano tardivamente. Quindi, come abbiamo visto nell'ultimo caso presentato, non si dovranno dimenticare del tutto i difetti più gravi (CGD, sindrome da iper-IgM, sindrome da iper-IgE, agammaglobulinemia).

• *Inflammatione/autoimmunità/linfoproliferazione.* Come già visto in precedenza, la presenza di linfadenopatia o splenomegalia non spiegate può rinfor-

zare il sospetto di ipogammaglobulinemia comune variabile. Un difetto anticorpale può ritrovarsi anche in soggetti con malattie autoimmuni molto comuni come la tiroidite autoimmune.

Il laboratorio

Il dosaggio delle immunoglobuline, degli anticorpi anti-vaccinali e il test del superossido permettono un sufficiente orientamento diagnostico nella maggior parte dei casi. Lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie potrà raramente aggiungere qualche dato utile, se non per escludere una malattia da HIV o per l'approfondimento di una ipogammaglobulinemia.

CONCLUSIONI

Per quanto le PID siano condizioni rare, una maggior conoscenza e attenzione permettono di identificare un crescente numero di casi. La nostra esperienza, similmente ad altre casistiche recentemente pubblicate, ha mostrato un continuo incremento di diagnosi all'anno negli ultimi 35 anni. Ci sembra che questo aumento sia in parte ascrivibile a un miglioramento degli strumenti diagnostici, ma forse ancora di più a un aumento della consapevolezza del problema tra i pediatri. Per questo, ci è sembrato che solo la condivisione delle esperienze potesse fornire le chiavi d'interpretazione di questi criteri nella pratica di ogni giorno. Abbiamo perciò provato a rileggere i criteri ESID alla luce della nostra esperienza, con lo scopo di proporre piccoli suggerimenti pratici per un loro uso efficace nella nostra pratica di ogni giorno.

Conflitto di interesse: nessuno

Indirizzo per corrispondenza:

Alberto Tommasini

e-mail: tommasini@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Tommasini A, Perez C, Soresina AR, Plebani A. Quando sospettare un'immunodeficienza. *Medico e Bambino* 2001;20:524-8 Online.
2. de Vries E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006;145:204-14.
3. Zamuner AT. Sette lattanti rossi: dalla dermatite atopica ai difetti congeniti dell'immunità. *Medico e Bambino* 2003;22:512-6 Online.
4. Taddio EV, Maschio F, Tommasini A. Immunodeficienza e autoimmunità. *Medico e Bambino*. 2005;24:653-8.
5. Badolato R. Candidiasi resistente agli antimicotici in un lattante. *Medico e Bambino* 2009;28:654-6.
6. Pignata LB, Bardare M. Malattia granulomatosa cronica: una diagnosi che può sfuggire. *Medico e Bambino* 1998;17:155-60 Online.
7. Leone V, Tommasini A, Andolina M, et al. Elective bone marrow transplantation in a child with X-linked hyper-IgM syndrome presenting with acute respiratory distress syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:49-52.
8. Rabusin M, Tamaro P, Zanazzo G. Le istiocitosi dell'infanzia. *Medico e Bambino* 1999;18:87-94.
9. Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:973-80.
10. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1994;70:260-3.
11. Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133:144-6.