

Approccio pratico alle immunodeficienze primitive

Documenti dalle
nostre Commissioni
Review

A cura della Commissione Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immuno-Allergologia Pediatrica della SIAIP

Claudio Pignata¹, Sara Lovaste², Silvia Ricci³, Michele Fiore⁴,
Falvio Civitelli⁵, Grazia Fenu⁶, Marco Maria Mariani⁷, Paolo Rosso⁸,
Fabio Cardinale^{9*}, Roberto Bernardini¹⁰ (coordinatore)

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali - Sezione Pediatria, Università "Federico II" di Napoli; ² SC Pediatria, AOU Ospedale Maggiore della Carità, Università del Piemonte Orientale; ³ SOC Clinica Pediatrica - Immunologia Pediatrica, AOU A. Meyer, Firenze; ⁴ Pediatra di Famiglia, Genova; ⁵ Dipartimento Materno Infantile, ASL Toscana Sudest, Siena; ⁶ Struttura Autonoma Semplice di Broncopneumologia, AOU A. Meyer, Firenze; ⁷ Pediatra di Famiglia, Arezzo; ⁸ Pediatra di Famiglia, Torino; ⁹ Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ¹⁰ SOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Giuseppe, Empoli (FI)

ABSTRACT

Le immunodeficienze primitive (IDP) rappresentano un settore della Pediatria in cui, grazie all'avanzamento delle tecnologie di genetica e immunologia molecolare, vi è stata una sorprendente evoluzione delle conoscenze nelle ultime due decadi. L'identificazione e il trattamento precoce di queste patologie consentono di migliorare sia la qualità che la durata della vita dei piccoli pazienti. Tuttavia, la diagnosi di IDP rimane ancora molto complessa soprattutto per operatori non esperti o che non abbiano accesso a una rete diagnostica integrata. Lo scopo di questo lavoro è quello di aumentare la diffusione delle conoscenze in quest'ambito, al fine di favorire la diagnosi precoce e l'invio tempestivo al centro di riferimento.

PAROLE CHIAVE: immunodeficienze primitive, campanelli d'allarme, approccio pratico

Le immunodeficienze primitive (IDP) rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie, per lo più monogeniche, caratterizzate da difetti di sviluppo e/o funzione del sistema immunitario. In poco più di venti anni, grazie all'avanzamento delle tecnologie di genetica e immunologia molecolare, il numero di tali malattie è passato dalle dieci note negli anni '80 ai 416 difetti congeniti a oggi descritti^{1,2}. Sebbene le IDP vengano considerate patologie rare, grazie al sempre più comune utilizzo della *Next Generation Sequencing* (NGS) e dei test di screening neonatali, a oggi possiamo stimare una prevalenza collettiva di circa 1/1.000-1/5.000³⁻⁵.

Gli scenari clinici di presentazione sono oggi più eterogenei rispetto a quanto noto in passato con quadri di presentazione che comprendono: infezioni, allergie, autoimmunità e autoinfiammazione^{1,2}.

Nonostante il cospicuo incremento di conoscenze degli ultimi anni e la disponibilità di tecnologie innovative, la diagnosi di IDP rimane ancora molto complessa soprattutto per operatori non esperti o che non abbiano accesso a una rete diagnostica integrata. L'obiettivo del lavoro svolto dalla commissione "Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immuno-Allergologia Pediatrica" è quello di fornire a un'ampia platea di operatori del settore informazioni utili nell'approccio alla diagnosi di queste malattie rare e complesse, ponendo particolare attenzione ai "nuovi" campanelli di allarme delle varie forme di IDP.

* Coordinatore Commissione Immunologia

CORRISPONDENZA

Roberto Bernardini

roberto.bernardini@uslcentro.toscana.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo

Come citare questo articolo: Commissione Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immuno-Allergologia Pediatrica della SIAIP, a cura della. Pignata C, Lovaste S, Ricci S, et al. Approccio pratico alle immunodeficienze primitive. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(03):10-16. <https://10.53151/2531-3916-2>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



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>

QUANDO SOSPETTARE UN'IDP?

Immunodeficienze classiche: segni di presentazione e campanelli di allarme

Gli esperti di immunologia pediatrica amano ripetere sempre che: *“il primo passo per la diagnosi di una delle tante forme di IDP è considerare la possibilità che il paziente possa esserne affetto”*. Come in ogni altro processo diagnostico, la storia clinica, i segni obiettivi e gli esami di laboratorio di I livello dovrebbero allertare e orientare l'operatore sulla possibile diagnosi di IDP nel bambino e nell'adulto.

Tuttavia, a oggi la conoscenza di tutte le varie forme di IDP da parte degli operatori sanitari che operano nelle diverse realtà sanitarie è piuttosto limitata in quanto sono, come accennato precedentemente, patologie rare e complesse. Gli immunologi che si interessano di IDP hanno da sempre sottolineato l'importanza di definire in maniera puntuale i campanelli di allarme e i segni di presentazione delle diverse forme in modo tale da coglierne precocemente l'esordio. È proprio in quest'ambito che l'ampliamento delle conoscenze sulle immunodeficienze congenite ha determinato sul piano applicativo le più sostanziali modifiche di comportamento. Infatti, di recente, è stato necessario modificare alcuni dei “dogmi” che nel passato hanno aiutato i pediatri a identificare i pazienti con sospetta IDP, quali la suscettibilità non selettiva a contrarre infezioni o l'esordio sempre molto precoce delle forme gravi. Fino a pochi anni orsono, solo per fare un esempio, si riteneva che un sistema immune non in grado di rispondere ad antigeni *non self*, quindi agli agenti infettivi di qualsivoglia natura, non potesse essere parimenti in grado di rispondere con vigore ad antigeni *self*, condizione che determina quadri di grave autoimmunità che – invece – oggi sappiamo possono essere il quadro di presentazione di una IDP.

La presenza di polmoniti ricorrenti associata a bronchiectasie, il coinvolgimento contemporaneo di differenti organi, il ripetersi in sedi diverse di infezioni, la comparsa di lesioni croniche come la poliposi dei seni paranasali, la scarsa risposta ai comuni trattamenti e la familiarità per problemi analoghi rappresentano dei comuni campanelli di allarme per il sospetto di IDP, e in particolare per i difetti dell'immunità umorale. Va tuttavia sottolineato che la maggior parte dei pazienti che presentano infezioni respiratorie ricorrenti non ha una IDP. I bambini affetti da IDP possono inoltre presentare anche sintomi di altre malattie associate tali da “mascherare”, talora, quelli della sottostante immunodeficienza, quali i disordini autoimmuni. Le manifestazioni autoimmuni, peraltro, sono di frequente riscontro in pazienti con deficit selettivo di IgA, con immunodeficienza comune variabile o nei difetti del complemento.

La gravità dell'infezione o l'isolamento di germi inusuali, quale ad esempio lo *Pneumocystis jirovecii*, sono un altro tra i tradizionali “campanelli di allarme” che devono far sospettare un'immunodeficienza.

La diarrea cronica e il malassorbimento fino alla vera e propria malnutrizione sono sintomi tipici del lattante o del bambino nei primi 2 anni

con immunodeficienza. A volte la causa dei sintomi è un'infezione (da *Giardia lamblia*, rotavirus o *Cryptosporidium*), ma non è raro riscontrare dei quadri di enteropatia tipo enterite di Crohn e *sprue-like*.

Per quanto concerne le manifestazioni tipiche di esordio delle IDP più comuni, la Società Europea delle Immunodeficienze (ESID) ha descritto 10 condizioni che possono fare sospettare la presenza di una immunodeficienza primitiva, rappresentate dai cosiddetti “10 campanelli d'allarme” di seguito elencati:

1. otto o più infezioni nel corso di un anno;
2. due o più gravi infezioni sinusali nel corso di un anno;
3. due o più mesi di cure antibiotiche effettuate con scarso effetto;
4. due o più polmoniti nel corso di un anno;
5. il bambino non aumenta di peso o non cresce correttamente;
6. accessi ricorrenti nel derma o negli organi;
7. afte persistenti nella bocca o in altre parti del corpo dopo il primo anno di età;
8. necessità di ricevere gli antibiotici per via endovenosa per eliminare le infezioni;
9. due o più infezioni profonde come: meningite, osteomielite, cellulite (infezione del tessuto sottocutaneo), sepsi;
10. presenza nella stessa famiglia di casi di immunodeficienza primitiva.

Immunodeficienze atipiche: nuovi campanelli di allarme

Come precedentemente sottolineato i segni tipici di presentazione delle IDP, seppur ancora validi, potrebbero non essere più sufficienti per sospettare tutto il caleidoscopio delle IDP. Il progredire delle conoscenze sul sistema immunitario e il suo funzionamento stanno progressivamente modificando l'approccio dei clinici ai pazienti con sospetta IDP.

Brevemente elenchiamo quelle che sono le manifestazioni atipiche di immunodeficienza che, tuttavia, possono a volte rappresentare il primo segno di malattia:

- **manifestazioni autoimmuni e/o autoinfiammatorie:** sono da considerarsi un importante campanello di allarme per la diagnosi di IDP⁶. La recente letteratura evidenzia come quasi un quarto dei pazienti affetti da IDP presenti nel corso della vita una manifestazione autoimmune. La deficienza del sistema immunitario nelle IDP si manifesta nella perdita di tolleranza da parte del sistema immunitario nei confronti di ciò che è *self*, spiegando il paradosso per il quale immunodeficienza e autoimmunità possono rappresentare un *unicum* clinico⁷. Le manifestazioni cliniche autoimmunitarie/autoinfiammatorie più frequentemente associate alle IDP sono rappresentate da citopenie autoimmuni, artriti idiopatiche, celiachia, malattia infiammatoria cronica intestinale, tireopatia autoimmune e forme cutanee come psoriasi o vitiligine. Esistono forme genetiche di IDP in cui l'autoimmunità caratterizza in modo più rilevante il fenotipo clinico. Bisogna però ricordare che alcune manifestazioni autoimmuni possono riscontrarsi in qualunque tipo di immunodeficienza². Per tali motivi, in qualunque caso di malattia autoimmune/autoinfiammatoria, in particolar modo se

coinvolgente più organi e apparati, con decorso caratterizzato da recidive o definibile come atipico, è consigliabile effettuare uno screening immunologico^{7,8}. In particolare, è raccomandabile eseguire test di I livello per IDP, prima che la terapia specifica possa "inquinare" il quadro clinico e laboratoristico e pertanto nascondere la reale diagnosi (ad es. uso delle immunoglobuline nella porpora trombocitopenica idiopatica);

- **immunodeficienze sindromiche:** sono patologie in cui il soggetto presenta difetti legati al mal funzionamento del sistema immunitario associati a malformazioni multisistemiche (dismorfismi faciali, cardiopatie congenite, disordini neurologici, displasie ossee, bassa statura patologica)⁹. Queste forme sono di difficile identificazione ma la loro conoscenza è migliorata negli ultimi anni. In particolare, riteniamo utile che il pediatra che ha in cura un bambino sindromico con cromosomopatia nota (ad es. sindrome di Jacobsen, sindrome di Down) o anche senza difetto genetico noto possa sospettare la coesistenza con un'immunodeficienza per iniziare il percorso diagnostico terapeutico più appropriato¹⁰. Spesso sono soggetti che hanno già altre motivazioni per ammalarsi frequentemente (ad es. disordini della deglutizione, compromissione muscolare, cardiopatie), tuttavia identificare un immunodeficit in questi pazienti può comunque fornire l'indicazione a terapie specifiche (ad es. terapia sostitutiva con immunoglobuline) che possono ridurre le ospedalizzazioni che rappresentano per questi pazienti la perdita di un fragile equilibrio e un rischio aumentato per infezioni nosocomiali;
- **sviluppo di neoplasie:** l'"immunodisregolazione" alla base delle IDP comporta un'alterazione di quelli che sono i fisiologici meccanismi di controllo del sistema immunitario sulla replicazione cellulare (ad es. errori di riparazione del DNA, difetto di apoptosi), alterata funzione dei meccanismi cellulari (ad es. cellule *natural killer*), un alterato contesto citochinico causato da uno stimolo antigenico cronico (infezioni persistenti, recidivanti, croniche) che possono spiegare la maggiore predisposizione che il soggetto affetto da IDP ha nello sviluppare forme di replicazione cellulare incontrollata¹¹. Circa un quarto di pazienti con immunodeficienza presentano nella vita lo sviluppo di una forma tumorale¹¹. I tumori che più frequentemente possono associarsi a una IDP sono i linfomi Hodgkin e non Hodgkin, tumori cutanei, carcinomi gastro-intestinali, tumori della tiroide e del timo. In particolare, il rischio di presentare un linfoma in un paziente con IDP è circa 9 volte più alto rispetto a un soggetto sano¹². Ne deriva che un paziente pediatrico che presenta in particolare alcune forme tumorali dovrebbe essere sottoposto a una valutazione immunologica specialistica;
- **suscettibilità selettiva nei confronti di un tipo di infezione:** sappiamo che i soggetti affetti da immunodeficienza solitamente sono suscettibili nei confronti di infezioni causate da germi opportunisti e per lo più a carico di diversi organi e apparati. Tuttavia, negli ultimi 10-15 anni sono stati studiati e definiti nuovi difetti immunologici caratterizzati dalla suscettibilità selettiva nei confronti di alcuni patogeni per cui anche i bambini che hanno pre-

sentato infezioni causate sempre dallo stesso microrganismo (per esempio da micobatteri non tubercolari, o da piogeni, o infezioni micotiche) o anche una sola infezione ma invasiva (ovvero quando il germe invade una sede sterile come per esempio liquor cefalorachidiano, sangue, liquido pleurico) devono essere sottoposti a uno screening immunologico specifico. Alcuni esempi sono le candidosi muco-cutanee croniche (CMC), la presenza disseminata di verruche e molluschi, le micobatteriosi atipiche disseminate, le infezioni virali o fungine invasive¹³.

- **segni cutanei o degli annessi:** la cute e i suoi annessi possono spesso presentare i primi segni visibili e tangibili associati a quadri più complessi di IDP. La displasia ectodermica, per esempio, può sottendere forme genetiche rare di anomalie cutanee estremamente severe, che talora si associano a IDP. Anche l'albinismo, la dermatite eczematosa diffusa atipica, la presenza di granuloma epitelioido, la presenza di teleangectasia, le alterazioni disontogenetiche degli annessi cutanei sono solo alcune delle manifestazioni cutanee che possono allertare il pediatra⁹.

PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALI

La definizione di percorsi assistenziali, basati sulle evidenze scientifiche, è un obiettivo fondamentale del management clinico con la finalità di fornire una risposta globale alle esigenze del paziente affetto da malattia complessa.

L'elaborazione di linee guida e di percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA) per la diagnosi e la terapia dei deficit primitivi dell'immunità rientra nel quadro di un disegno operativo che investe le "malattie orfane" teso a individuare un approccio ottimale e omogeneo alla diagnosi e alla terapia dei pazienti. Mentre le linee guida hanno l'obiettivo di fornire principi generali per fornire le migliori cure, i PDTA devono tener conto del contesto in cui le cure vengono erogate e costituiscono un valido strumento di continuo miglioramento delle prestazioni mediante l'analisi puntuale delle carenze in quel dato percorso.

L'applicazione di criteri diagnostici e la proposta di un iter diagnostico comune (si auspica per tutto il territorio), congruente con quanto indicato dalle società scientifiche nazionali, consentono un miglioramento degli standard di assistenza. Il progetto, pertanto, si propone di favorire la nascita di una rete assistenziale integrata che coinvolga i pediatri di libera scelta, i punti nascita, i pediatri ospedalieri e i centri di III livello e in cui la cooperazione possa realizzarsi attraverso la messa a punto di percorsi diagnostici, la formazione continua degli operatori sanitari e l'osservatorio epidemiologico (nuovi casi e complicanze). L'obiettivo è quello di:

- fornire gli strumenti atti a sospettare, nel più breve tempo possibile, il maggior numero di casi di IDP;
- definire i criteri per il sospetto diagnostico;
- definire gli elementi per una corretta interpretazione delle indagini di I livello.

Un primo approccio per una diagnosi tempestiva

Qui di seguito verranno esaminati alcuni elementi clinici utili per il riconoscimento precoce del caso sospetto, con la finalità di intraprendere al più presto il percorso ideale di concerto con i centri specializzati. Inoltre si cercherà di far emergere le criticità delle realtà territoriali delle Regioni e di dare un aiuto all'individuazione di soluzioni gestibili nelle varie realtà loco-regionali.

Negli ultimi 5 anni il numero di difetti immunologici congeniti noti è quasi raddoppiato. In Tabella I è mostrato il raggruppamento in 10 grandi famiglie.

In età pediatrica le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) sono la più comune presentazione di esordio delle IDP (soprattutto dei deficit dell'immunità umorale). D'altra parte le IRR rappresentano il quadro clinico più frequente in epoca pre-scolare. Varie sono state le proposte per inquadrare le IRR ma dal punto di vista pratico (quindi del Pediatra di famiglia o del Pediatra ospedaliero) la numerosità¹⁴ rappresenta ragionevolmente un buon criterio per l'inquadramento, come pure la non gravità dell'infezione, la sua localizzazione prevalentemente alta. Quali sono le caratteristiche delle ENT (*Ear, Nose and Throat*) che devono indirizzare verso un approfondimento diagnostico nelle IRR? Le caratteristiche cliniche delle infezioni, suggestive di un difetto del sistema immunitario, possono essere riassunte in un acronimo SPUR (*Severe infection, Persistent infection and failure of expected recovery, Unusual organisms, Recurrent infection*). Le SPUR devono allertare il Pediatra, perché esistono alcune forme di immunodeficienza atipiche sempre più conosciute e frequenti nella pratica clinica di tutti i giorni. Vediamo nel dettaglio quali sono, dunque, i principali segni e sintomi che possono essere suggestivi per un'immunodeficienza, e quali esami diagnostici possono essere richiesti come primo screening immunologico.

TABELLA I. Errori congeniti dell'immunità – Classificazione IUIS 2019 (modificata)^{1,2}.

Immunodeficienze combinate a carico dell'immunità umorale e cellulare (SCID-CID)
Immunodeficienze combinate associate a manifestazioni sindromiche
Deficit prevalentemente anticorpale
Malattie da disregolazione immunologica (HLH e suscettibilità a EBV, associato a forme di autoimmunità)
Difetti congeniti dei fagociti (numero e/o funzione)
Difetti nell'immunità intrinseca e innata
Malattie autoinfiammatorie
Deficit del complemento
Disordini da insufficienza midollare
Fenocopie di IDP (mutazioni somatiche, associate alla presenza di autoanticorpi)

Segni e sintomi clinici di sospetto per IDP

A. Criteri orientativi per IDP tipiche

La presenza di segni e sintomi clinici può far nascere il sospetto di immunodeficienza primitiva. Elenchiamo qui di seguito i principali criteri clinici che possono orientare il pediatra nella diagnosi di immunodeficienza.

- Suggestivi per immunodeficienze a carico dell'immunità umorale e cellulare (suggestivi di un difetto che coinvolge i linfociti T):*
 - aspetto distrofico;
 - eritrodermia cutanea;
 - eczema cutaneo;
 - difetto di crescita statura-ponderale;
 - decorso particolarmente grave di una infezione virale usualmente lieve (CMV; Parainfluenza, EBV, adenovirus, influenza virus, VRS);
 - polmonite da *Pneumocystis jirovecii*;
 - candidosi recidivante localizzata su cute e mucose;
 - diarrea cronica intrattabile;
 - infezioni con assenza di linfadenopatia;
 - reazioni ai vaccini vivi attenuati.
- Suggestivi per "deficit prevalentemente anticorpali" (suggestivi di un difetto dei linfociti B):*
 - infezioni sinu-polmonari (polmoniti, sinusite, otite media);
 - sepsi o meningite;
 - diarrea protratta e/o intrattabile;
 - inoltre, possiamo riscontrare maggiore suscettibilità per manifestazioni allergiche (deficit assoluto di IgA) o condizioni autoimmuni come patologie reumatologiche, citopenia autoimmuni (Immunodeficienza comune variabile), endocrinopatie.
- Suggestivi di un "difetto congenito dei fagociti":*
 - infezioni prevalentemente cutanee (ascessi, cellulite);
 - linfadenopatia;
 - ascessi epatici;
 - ulcere, ascessi a carico della mucosa orale;
 - aftosi orale (neutropenia ciclica);
 - malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) a esordio precoce (CGD);
 - caduta ritardata del cordone ombelicale, onfalite senza pus (difetto di adesione leucocitaria LAD).
- Suggestivi per difetto del complemento:*
 - malattia pneumococcica ricorrente (otiti, sepsi o polmoniti);
 - LES o altre manifestazioni autoimmuni (deficit di C1, C2, C4);
 - infezioni da *Neisseria spp* (deficit di properdina o C5-9).

B. Criteri orientativi per IDP "atipiche"

1. ID associate a forme sindromiche.

- Da sospettare quando il soggetto presenta infezioni ricorrenti e:
- facies peculiare;
 - microcefalia;
 - malformazioni cardiache;
 - bassa statura;
 - atassia, telangiectasia;

- eczema petecchie;
 - segni di displasia ectodermica anidrotica;
 - displasia ossea;
 - atresie intestinali multiple.
2. *Malattie da disregolazione immunologica.*
Segni di linfoistocitosi emofagocitica (HLH) quali:
- albinismo parziale;
 - suscettibilità per infezioni da EBV;
 - pluri autoimmunità;
 - citopenia autoimmune, prevalentemente multilineare;
 - coinvolgimento del sistema reticolo endoteliale con linfoadenopatia, epato-splenomegalia.
3. *Difetti immunità intrinseca e innata:*
- infezioni batteriche (piogeni) invasive in assenza di febbre;
 - infezioni disseminate da micobatteri;
 - candidiasi muco cutanea cronica;
 - infezioni fungine invasive;
 - encefaliti erpetiche, altre infezioni virali severe.
4. *Malattie autoinfiammatorie:*
- febbre periodica/ricorrente;
 - rash orticarioide;
 - dermatite neutrofila e lipodistrofia;
 - encefalopatia progressiva;
 - vasculopatia.

Le indagini diagnostiche da prescrivere come primo screening per IDP

La diagnosi di IDP presenta considerevoli difficoltà soprattutto nell'interpretazione corretta di un numero crescente di parametri immunologici, biochimici e genetico molecolari, che l'ampliamento delle conoscenze rende disponibili per il clinico. È quindi auspicabile il coinvolgimento del centro di III livello per il completamento dell'iter diagnostico. Pertanto lo scopo di tali raccomandazioni non è quello di elencare in modo esaustivo tutti gli esami immunologici utili a diagnosticare tutte le differenti forme di immunodeficienza primitiva, ma quello di aiutare il pediatra non immunologo che ha di fronte un paziente con sospetto clinico di IDP (vedi criteri orientativi per IDP tipiche e atipiche) a individuare quali esami possono essere utili per indirizzare al meglio il sospetto diagnostico. Quelli in cui è indicato il

primo livello sono esami che devono/possono essere sempre eseguiti, quelli di primo livello avanzato sono esami che richiedono a volte nell'interpretazione una lettura in mani esperte (Tab. II).

La semplice esecuzione di un emocromo con formula leucocitaria può fornire importanti informazioni: permette, infatti, di valutare la distribuzione della formula leucocitaria. Il numero assoluto dei linfociti varia con l'età, con conseguente variazione del valore necessario per definire la linfopenia. Sottolineiamo quindi l'importanza di considerare i valori di riferimento in base all'età anagrafica riconosciuti dalla letteratura, piuttosto che quelli del laboratorio dove viene effettuata l'indagine. Nella prima infanzia i linfociti costituiscono le cellule più rappresentate e nei primi due anni di vita devono sempre mantenersi sopra i 2.500-3.000/mm³. La presenza di linfopenia può orientare verso un deficit dell'immunità cellulare più o meno severo che dovrà essere caratterizzato, valutando la distribuzione dei linfociti attraverso l'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie. L'interpretazione di questo tipo di esame può non essere così banale, pertanto si raccomanda la lettura di tali risultati da parte di pediatri esperti in Immunologia. Va ricordato che un valore normale di linfociti circolanti è presente in un terzo dei bambini con immunodeficienza grave combinata. Anche le proporzioni delle differenti sottopopolazioni linfocitarie variano con la crescita del bambino, pertanto sono da tenere sempre in considerazione i valori di riferimento per età.

L'emocromo può inoltre mettere in evidenza un quadro di neutropenia. Le neutropenie in base al numero di neutrofilii vengono distinte in:

- lievi (< 1.500/mm³);
- moderate (< 1.000/mm³);
- severe (< 500/mm³).

Nel bambino di età inferiore a 1 anno, invece, il valore per definire la neutropenia è < 1.000/mm³. Nel caso di una neutropenia severa (< 500 cell/mm³), questa può essere responsabile di infezioni anche disseminate, pertanto la neutropenia deve essere indagata e caratterizzata.

Se ci troviamo di fronte a una conta aumentata dei neutrofilii (5-10 volte superiori al normale) associata a storia anamnestica di infezioni, di ritardata caduta del moncone ombelicale, infezioni batteriche senza pus bisogna invece sospettare una rara sindrome da deficit di adesione leucocitaria (LAD).

L'emocromo, ancora, può mettere in evidenza un'ipereosinofilia, anche severa (> 1.500/mm³) che può spesso essere un segno di immunodisregolazione. Come abbiamo già visto, l'emocromo può svelare una condizione di anemia o piastrinopenia, elementi che se di natura autoimmune o associati a condizione di flogosi cronica possono rappresentare una spia per immunodeficienza primitiva.

Tra gli esami di primo livello deve sempre essere richiesto il dosaggio delle immunoglobuline sieriche IgG, IgA, IgM. L'elettroforesi delle proteine sieriche non costituisce un test specifico per inquadrare i difetti umorali primitivi. L'elettroforesi delle proteine, insieme al dosaggio delle proteine totali e a un esame standard delle urine, può comunque essere utile per differenziare i difetti umorali primitivi dalle condizioni di ipogammaglobulinemia secondarie da "per-

TABELLA II. Esami ematochimici come primo approccio nel sospetto clinico di IDP¹⁵.

Emocromo con formula leucocitaria	Primo livello
Immunoglobuline A, M, G	Primo livello
IgE	Primo livello
Risposta anticorpale specifica	Primo livello avanzato
Sottoclassi IgG	Primo livello avanzato
Sottopopolazioni linfocitarie	Primo livello avanzato

dita" (ad es. renali, enteropatia proteino-disperdenti, ustioni estese), o da ipoproduzione (ad es. insufficienza epatica); in entrambi i casi avremo generalmente un basso valore di proteine totali e una riduzione solo di IgG (che è l'immunoglobulina con le dimensioni minori e pertanto più facilmente "persa"). Come per il dosaggio dei linfociti, i valori di normalità delle immunoglobuline (Ig) sieriche sono legati all'età del soggetto. Un valore basso di Ig caratterizza differenti difetti umorali maggiori: agammaglobulinemia, immunodeficienza comune variabile o minore come il deficit selettivo di IgA, o l'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia. Per definire il tipo di difetto umorale dobbiamo avvalerci di altri esami come l'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie, il dosaggio delle sottoclassi IgG, o la risposta anticorpale specifica che aggiunge informazioni qualitative. Nell'agammaglobulinemia, per esempio, troveremo un valore molto basso o assenza di tutte e tre le immunoglobuline sieriche, associati all'assenza di cellule B. Nella immunodeficienza comune variabile il difetto oltre a essere quantitativo (coinvolgendo almeno due classi di immunoglobuline) sarà anche qualitativo (scadente produzione anticorpale specifica, cellule della memoria sproporzionate). Nell'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia avremo una condizione legata soltanto all'età del bambino in cui le immunoglobuline sieriche sono basse ma la loro funzione è normale, ed è una condizione che si autorisolve entro i 3 anni di età. Per quel che riguarda, invece, il deficit selettivo di IgA, questo è il difetto più frequente (circa 1:500); avremo per definizione valori di IgA < 7 mg/dl (con IgG e IgM normali e normali livelli di linfociti B). Sia nell'immunodeficienza comune variabile che nel deficit assoluto di IgA l'associazione con manifestazioni autoimmuni è particolarmente forte, pertanto potrà essere utile eseguire esami ematochimici che indagano un coinvolgimento autoimmune organo o non organo specifico. Infine per quanto riguarda il dosaggio delle sottoclassi IgG (IgG 1,2,3,4), da eseguire generalmente dopo i 3 anni di vita (prima un valore basso può essere legato all'immaturità fisiologica del sistema immunitario), può meglio caratterizzare un difetto assoluto di IgA rendendolo più grave, o svelare un difetto minore isolato come per esempio un difetto di IgG2 che predispone il soggetto alle infezioni da parte di germi capsulati (ad es. meningococco, pneumococco).

Il pediatra potrà richiedere il dosaggio di IgE nel caso si trovi di fronte a un bambino con infezioni cutanee, eczema, dermatite atipica, infezioni polmonari complicate nel sospetto di una sindrome da iperIgE; tale sospetto sarà confermato in caso di riscontro di IgE > 2.000 kU/L. Nel caso in cui tutti gli esami sopracitati risultino nella norma ma il paziente continui a presentare una clinica significativa per immunodeficienza primitiva si raccomanda di inviare il paziente all'attenzione di un centro di II o III livello dove sia possibile eseguire altri esami immunologici, previa valutazione da parte dello specialista immunologo. Alcuni difetti immunologici rari, infatti, possono essere svelati soltanto grazie all'uso di esami diagnostici più specifici (ad es. test di funzionalità granulocitaria, o di proliferazione linfocitaria, immunofenotipo esteso per cellule B e T) o nuove e complesse analisi genetiche (come le metodiche di NGS) ⁵.

RETE DI CENTRI PER DIFFERENTI LIVELLI DI COMPETENZA

Risulta evidente da quanto esposto che l'istituzione di una rete di Centri integrati differenziati per livelli di approfondimento avrà almeno due effetti immediati sull'assistenza ai pazienti con immunodeficienza. In prima istanza si otterrà un considerevole miglioramento della qualità complessiva delle cure ai pazienti, reso tanto più necessario se si considera la complessità degli interventi diagnostici e terapeutici che tali pazienti richiedono e l'evidente sottostima attuale della problematica. In secondo luogo, l'ottimizzazione degli interventi e il migliore utilizzo delle risorse esistenti risulteranno in una contrazione della spesa sanitaria pubblica. Inevitabilmente, infatti, verranno limitati interventi inadeguati o eccessivi, migrazione di pazienti in altre strutture del territorio nazionale o all'estero, insorgenza di complicanze evitabili. Il mancato riconoscimento precoce della IDP aumenta enormemente il numero dei ricoveri di questi pazienti, spesso etichettati con diagnosi che identificano la patologia d'organo predominante (ad es. encefalopatia sine causa, "diarrea intrattabile", epatosplenomegalia, ecc.) e la loro durata, con ovvio aggravio della spesa pubblica. La diagnosi prenatale delle forme con marker genetico o immunologico noto nelle famiglie a rischio e l'identificazione precoce dei nuovi casi, attraverso l'attuazione di programmi tempestivi terapeutico-riabilitativi, contribuiranno, quindi, alla contrazione della spesa pubblica.

Attori, funzioni e requisiti dei Centri Diagnostici di I livello

Attori:

- pediatri di famiglia (PdF);
- reparti di pediatria ospedaliera (PO) di I livello.

Funzioni:

- individuare i casi sospetti;
- eseguire gli accertamenti di I (PdF) ed eventualmente di II livello (PO);
- interagire con i Centri di II e III livello (PdF e PO);
- segnalare, mediante apposita modulistica, tutti i casi con patologia immunologica giunti alla loro osservazione (PO) al Centro di III livello;
- assicurare il follow-up (PdF e PO) concertato con il Centro di III livello.

Requisiti:

- dotazioni infrastrutturali: nessuna in particolare;
- tecnologie diagnostiche: emocromo, dosaggio di immunoglobuline sieriche (eventualmente "immunofenotipo" e ricerca degli anticorpi verso antigeni vaccinali);
- pediatria di famiglia e divisioni pediatriche di Aziende Ospedaliere regionali o territoriali: richiama la massima cooperazione sulla base di percorsi condivisi.

I Centri di II e III livello contribuiranno al raggiungimento della diagnosi definitiva, in dipendenza delle risorse disponibili, e predisporranno un corretto follow-up. Nell'attuazione di PDTA per ciascun gruppo di IDP, contestualizzati sulle realtà locali, i Centri di III livello si adopereranno

ranno per il continuo miglioramento del processo diagnostico e terapeutico individuando tempestivamente le carenze e sovrintendendo a che venga eseguito il corretto follow-up, appropriato per ciascuna IDP. Prerogativa dei Centri di III livello sarà quella di avere personale medico e infermieristico opportunamente addestrato e soprattutto personale medico esclusivamente dedicato al settore delle IDP.

Gestione casi complessi

La gestione dei casi ad alta complessità ricade sui Centri di III livello, i quali continueranno a interagire con le altre strutture territoriali attraverso i consolidati canali di informazione. Requisito sarà la disponibilità di competenze multidisciplinari nello stesso presidio per far fronte alle numerose complicanze d'organo. Alle strutture di III livello saranno demandate altresì la predisposizione e la supervisione di trial volti a valutare l'efficacia di nuove strategie terapeutiche.

Non è lo scopo di questo documento entrare nei dettagli della gestione dei casi complessi. Questa Commissione, altresì, auspica un maggior coinvolgimento, da parte dei Centri di III livello, dei pediatri territoriali e dei Centri ospedalieri di I livello.

CONCLUSIONI

Il presente documento dovrebbe costituire la base di partenza per instaurare una collaborazione attraverso la quale le Aziende Sanitarie Regionali, con le loro strutture Ospedaliere e Territoriali, rispondono ai bisogni della popolazione, condividendo e uniformando l'approccio al paziente con sospetto di IDP e gli standard di appropriatezza delle prestazioni.

L'impatto previsto sui Centri di II e III livello è il seguente:

- incremento dei casi di IDP diagnosticati con avvicinamento ai dati attesi;
- riduzione delle liste d'attesa;
- riduzione delle prestazioni sanitarie improprie;
- miglioramento della qualità delle cure con aumento della capacità di risposta a reali esigenze.

Bibliografia

¹ Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40:24-64.

² Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020;40:66-81.

³ Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. Severe combined immunodeficiency - an update. *Ann NY Acad Sci* 2015;1356:90-106.

⁴ Meys I, Bosch B, Bolze A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:957-969.

⁵ Gallo V, Dotta L, Giardino G, et al. Diagnostics of Primary Immunodeficiencies through Next-Generation Sequencing. *Front Immunol* 2016;7:466.

⁶ Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2019;99:52-72.

⁷ Fischer A, Provot J, Jais JP, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1388-1393.e8.

⁸ Cirillo E, Cancrini C, Azzari C, et al. Clinical, immunological, and molecular features of typical and atypical severe combined immunodeficiency: Report of the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Front Immunol* 2019;10:1908.

⁹ Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. Educational paper: syndromic forms of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011;170:295-308. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1396-7>

¹⁰ Schatorjé E, van der Flier M, Seppänen M. Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration - an ESID survey. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:110.

¹¹ Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM, et al. A systematic review on predisposition to lymphoid (B and T cell) neoplasias in patients with primary immunodeficiencies and immune dysregulatory disorders (inborn errors of immunity). *Front Immunol* 2019;10:777.

¹² Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1028-1035.

¹³ Cardinale F, Capristo C, Fiore M, et al. La suscettibilità genetica alle infezioni (a cura della commissione di immunologia SIAIP). *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica (RIAIP)* 2011;(5):35-45.

¹⁴ La prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti - Consensus intersocietaria 2020. Disponibile su: <https://www.siaip.it>

¹⁵ Chiappini E. Le immunodeficienze nell'ambulatorio del pediatra - Come seguire il bambino trapiantato. Milano: Sintesi Infomedica 2016.