



IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

ELEMENTI FONDAMENTALI DELLA DIAGNOSI IDP



ABBREVIAZIONI

TAC	Tomografia assiale computerizzata
CVID	Immunodeficienza comune variabile
DLCO	Capacità di diffusione del monossido di carbonio
Ig	Immunoglobulina
RM	Risonanza magnetica
IDP	Immunodeficienza primitiva
WES	Sequenziamento dell'intero esoma
WGS	Sequenziamento dell'intero genoma

Elementi fondamentali della diagnosi IDP (1° edizione).

© Organizzazione Internazionale dei pazienti con Immunodeficienze primitive (IPOPI), 2021

Pubblicato da IPOPI: **IPOPI.org**

INTRODUZIONE

Questo opuscolo si propone di spiegare come i segnali ed i sintomi clinici, i test e le analisi genetiche possano essere utilizzate nella diagnostica delle immunodeficienze primitiv.

Le immunodeficienze primitive (IDPs) sono malattie rare che si manifestano quando i componenti di un sistema immunitario non sono presenti o non funzionano normalmente, rendendo il paziente esposto ad infezioni potenzialmente letali. Le IDP si manifestano a seguito di variazioni in geni specifici che codificano le proteine coinvolte nel funzionamento del sistema immunitario. Le IDP possono essere diagnosticate durante la vita di un individuo, ma le forme più gravi solitamente vengono scoperte durante l'infanzia. Una diagnosi precoce ed una gestione a lungo termine, ad esempio, che preveda una profilassi antibiotica e/o una terapia sostitutiva immunoglobulinica, sono importantissimi per ottimizzarne l'esito per i pazienti con la IDP. La sezione che segue vuole fornire una panoramica dei passi richiesti per arrivare ad una diagnosi di IDP.



DIAGNOSTICARE LE IDP

Le IDP possono avere delle manifestazioni profondamente diverse, da forme relativamente lievi a forme che possono mettere la vita in pericolo. I sintomi delle IDP sono spesso complessi e danno segnali clinici che possono suggerire diverse diagnosi potenziali. La diagnosi di una IDP spesso emerge da un quadro con infezioni anomale o ricorrenti, ma anche da malattie autoimmuni, processi infiammatori, allergie gravi e/o neoplasie. Una volta che si sospetta una IDP, dovrebbero essere fatte delle valutazioni cliniche e (quando pertinente) patologiche. Queste dovranno comprendere valutazioni della storia familiare inerenti alle IDP, a infezioni gravi e ricorrenti e/o refrattarie, a bronchiectasie, ad asma resistente alle terapie (o altri tipi di allergie), a condizioni autoimmuni o infiammatorie e a neoplasie maligne o persino a morti inspiegabili.

Oltre a ciò dovranno essere fatte valutazioni inerenti a sintomi di autoimmunità, infiammazioni e linfoproliferazione visto che potrebbero indicare una specifica IDP. Per concludere, dovranno essere fatte delle analisi del sangue complete che comprendano leucociti e differenziazione (compreso uno striscio di sangue) ed immunoglobuline (Ig) G, IgA, IgM e IgE livelli plasmatici, così come esami sierologici per il tetano e lo pneumococco quando possibile/disponibile (vedi Figura 1). Può essere richiesta una Tomografia computerizzata (TAC) in caso di infezioni polmonari ricorrenti (o in presenza di qualsiasi sintomo respiratorio) per accertare un danno polmonare oltre a una tomografia (TAC) alla testa, collo, addome e pelvi per cercare motivazioni possibili dei sintomi che il paziente sta segnalando come dei disturbi infiammatori intestinali, linfoproliferazione, accessi cerebrali, del fegato e/o della milza e sinusite.



TAVOLA 1

INDICATORI CLINICI PER LE IDP¹

Quattro o più infezioni all'orecchio medio in un anno

Due o più infezioni sinusali gravi in un anno

Due o più mesi sotto terapia antibiotica e scarsi risultati

Due o più episodi di polmonite in un anno

Incapacità di un bambino di aumentare di peso o crescere in modo normale

Ascessi ricorrenti e profondi alla cute o agli organi

Candida ostinata nel cavo orale o infezione fungina sulla pelle

Bisogno di terapie antibiotiche via endovenosa per la risoluzione delle infezioni

Due o più infezioni persistenti, setticemia compresa

Una storia familiare con immunodeficienze primitive

Come detto in precedenza, le IDP possono presentarsi in modi differenti e circa il 25% dei pazienti affetti da IDP può non mostrare i sintomi sopra descritti. Inoltre, una diagnosi di IDP non dovrebbe essere esclusa in base all'assenza di questi segnali o sintomi.² Per quanto riguarda i bambini si dovrebbero raccogliere informazioni aggiuntive come il peso e l'altezza alla nascita, così come i segnali di una crescita irregolare, evidenze importanti di una grave malattia.

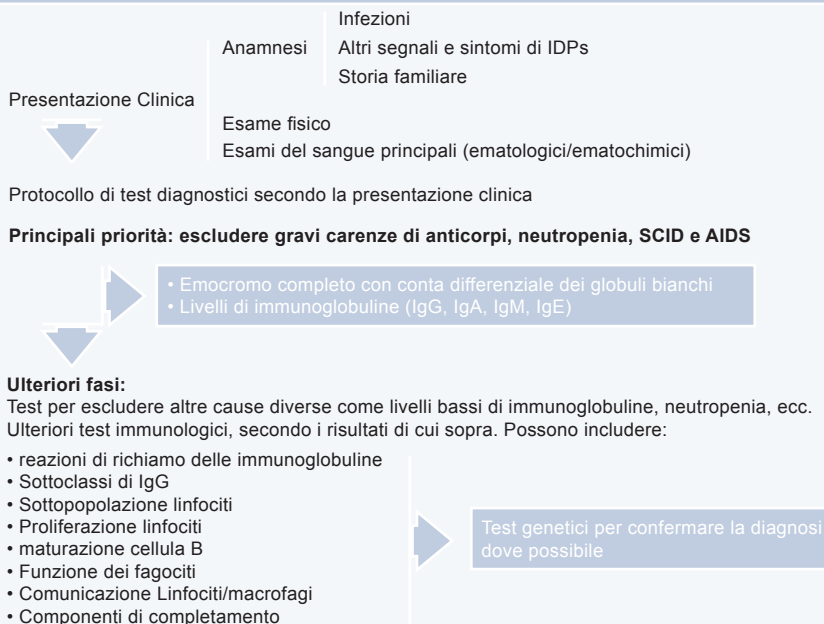
¹ <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/10-Warning-Signs-of-IDP-General>

² Thalhammer J, et al. Sintomi iniziali che si presentano in 16,486 pazienti aventi errori congeniti di immunità comprendono infezioni e manifestazioni non infettive. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148(5):1332-1341.e5

FIGURA 1

PROTOCOLLO PER LA VALUTAZIONE DI UN PAZIENTE CON IDP SOSPETTA

Adattamento dal protocollo diagnostico della Società Europea per le Immunodeficienze (ESID) ³



VALUTAZIONI SPECIALISTICHE

Coinvolgere specialisti aggiuntivi per ottenere una diagnosi per alcuni tipi di IDP è spesso necessario. Più spesso si dovrà coinvolgere anche un immunologo clinico, ma anche uno specialista in malattie infettive, un oncologo, un gastroenterologo, un epatologo ed uno pneumologo. A seguito della diagnosi, questo team multidisciplinare sarà importantissimo per lo sviluppo di un piano di cura.

Le valutazioni specialistiche potranno comprendere la funzione respiratoria (spirometria, capacità di diffusione dell'ossido di carbonio (DLCO), una TAC ai polmoni, analisi dell'espettorato) così come esame addominale (ecografia endoscopica, TAC o risonanza magnetica RM addominale) ed epatico insieme alla biopsia epatica e i test per la funzionalità del fegato. Altre valutazioni potranno comprendere la determinazione della presenza di autoanticorpi, la risposta vaccinale in caso di infezioni ricorrenti e la diagnosi microbica in caso di infezione attiva. Questo insieme di informazioni fornirà un quadro clinico completo e guiderà l'approccio alla gestione del tipo di IDP.

DIAGNOSI GENETICA DEI IDP

I tipi di IDP si presentano a causa di cambiamenti in geni specifici che codificano proteine coinvolte nel funzionamento del sistema immunitario, rendendo in alcuni casi la diagnosi genetica possibile.

Alcuni IDP si presentano in modo sporadico (il che significa che una mutazione de novo si è verificata casualmente durante la formazione dell'ovocita), mentre altri tipi già esistono nei cromosomi di uno o di entrambi i genitori e sono per questo ereditati. La maggior parte dei IDP sono ereditati in una delle due modalità di trasmissione: autosomica recessiva o recessiva legata ad X; meno frequentemente vediamo la trasmissione autosomica dominante.

Poiché è ora noto il difetto(i) genetico(i) alla base di un numero crescente di IDP, sta diventando sempre più possibile confermare una diagnosi sospetta utilizzando analisi genetiche. Tecniche più recenti, come la sequenza dell'intero genoma (WGS; conosciuto anche come sequenziamento completo del genoma, è il processo di determinazione dell'intera sequenza di DNA del genoma di un organismo in una sola volta) o la sequenza dell'intero esoma (WES; una tecnica per sequenziare tutte le aree genomiche di codifica proteica note come esoma, in un genoma); possono anche essere utilizzati dei pannelli genetici per confermare una diagnosi di alcuni IDP nei quali il difetto genetico non sia noto o non sia adattabile ad un modello noto.

Ciò che è richiesto solitamente è un campione di sangue (del paziente e spesso dei parenti per aumentare le possibilità di identificazione del difetto congenito e/o studiare la segregazione/separazione della mutazione).

Detto questo, nei IDP, come l'immunodeficienza variabile comune (CVID), possono essere coinvolti diversi geni e, poiché la diagnosi genetica richiede tempo e risorse, dovrebbe essere utilizzata in modo appropriato.

Benchè una conferma a livello genetico possa non essere richiesta per ottenere una diagnosi di IDP, questo tipo di approccio può essere utile per diagnosticare casi difficili o complessi o per assicurarsi che i pazienti ricevano terapie corrette che affrontino il difetto del sistema immunitario alla base della loro condizione.⁴ La diagnosi prenatale può essere possibile nelle famiglie in cui è stata identificata una IDP geneticamente definita, se il genitore lo richiede.

Maggiori informazioni sulla diagnosi genetica dei IDP sono disponibili sul nostro opuscolo a riguardo di questo argomento tramite il nostro sito

<https://ipopi.org/genetic-diagnosis-of-IDPs/>.

³ De Vries E, et al. Screening centrato sul paziente per l'immunodeficienza primitiva, un protocollo diagnostico a più stadi progettato per i non immunologi: aggiornamento 2011. Clin Exp Immunol 2012;167:108–19.

ULTERIORI INFORMAZIONI E SUPPORTO

Questo opuscolo è stato prodotto dall'Organizzazione Internazionale dei Pazienti con Immunodeficienze primitive (IPOPI). Sono disponibili altri opuscoli di questa serie. Per ulteriori informazioni e dettagli inerenti l'organizzazione mondiale del paziente IDP, visitate cortesemente **IPOPI.org**.

ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE (AIP)

Legal Headquarters

c/o Cattedra di Clinica
Pediatria
Università degli Studi
di Brescia
Piazzale Spedali Civili, 1
25123 Brescia (BS)
Segreteria

Operative Office

c/o Casa delle Associazioni,
Via Giovanni Cimabue, 16
25134 Brescia

Contact

Phone: +39 3510269978
E-mail: info@aip-it.org
Legal mail: aip.onlus@pec.it



ASSOCIAZIONE
IMMUNODEFICIENZE
PRIMITIVE
O.d.V.

“Questa traduzione è stata creata da un’entità diversa da IPOPI. Per questo motivo, pur facendo il possibile per garantire l’accuratezza della traduzione, l’IPOPI non garantisce l’accuratezza, l’affidabilità o la tempestività delle informazioni tradotte e non sarà responsabile di eventuali perdite causate dall’affidamento sull’accuratezza, l’affidabilità o la tempestività di tali informazioni.”

GRIFOLS

Sostenuto da una borsa di studio da parte di Grifols