

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

28 APRILE - 1 MAGGIO 2017

Hotel Royal Continental, Napoli

IV SESSIONE

LA GUIDA PRATICA SULLE IMMUNODEFICIENZE

Presidente: Luciano Pinto

Moderatori: Antonio Campa, Antonio Correra

30 Minuti per...

Le immunodeficienze acquisite - **Luisa Galli**

Nuvi approcci di trapianto nel bambino con immunodeficienza primitiva - **Franco Locatelli**

I 10 sintomi di allarme - **Viviana Moschese**

Le immunodeficienze primitive nell'ambulatorio del pediatra di famiglia - **Michele Fiore**

Discussione

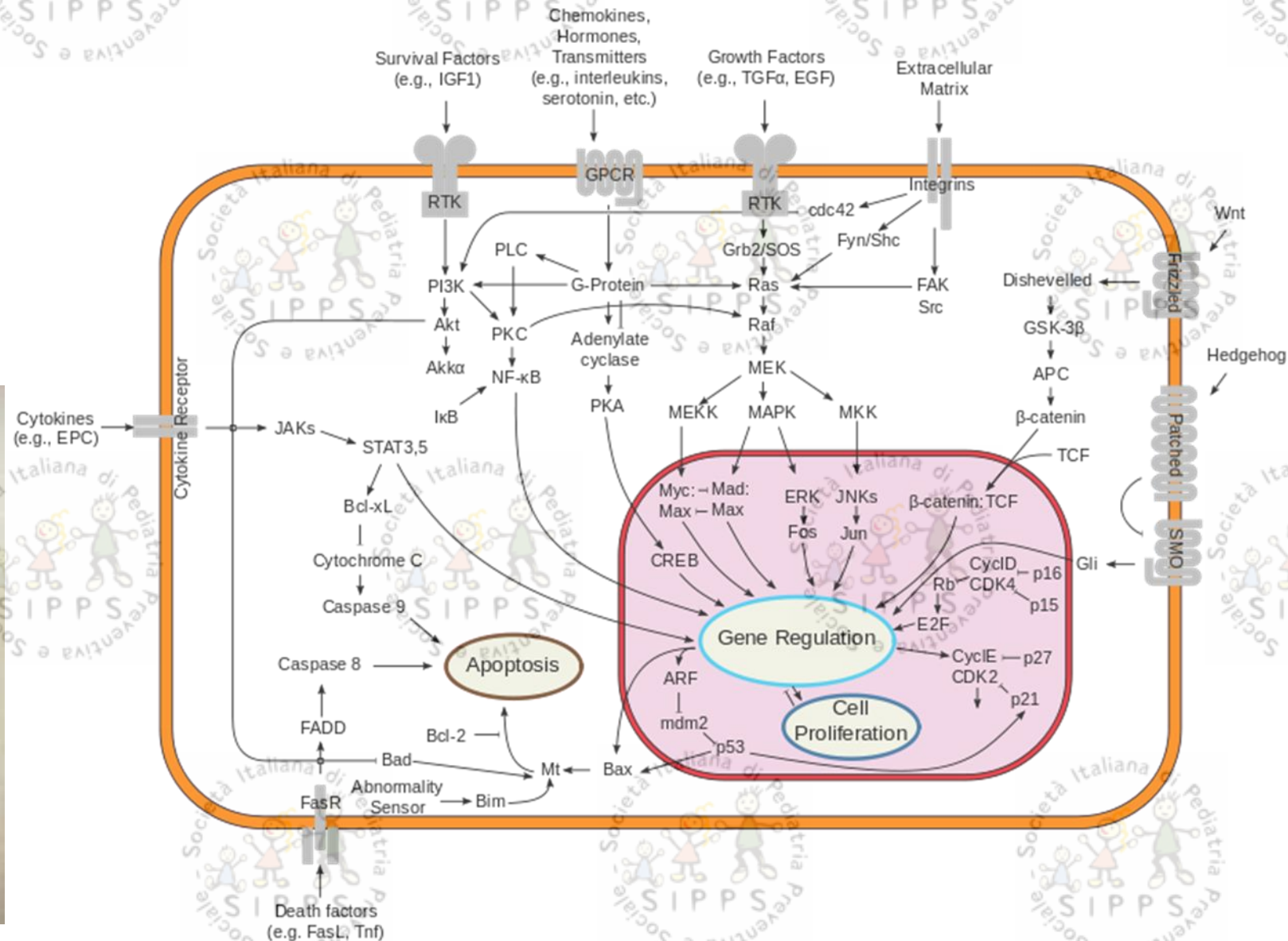
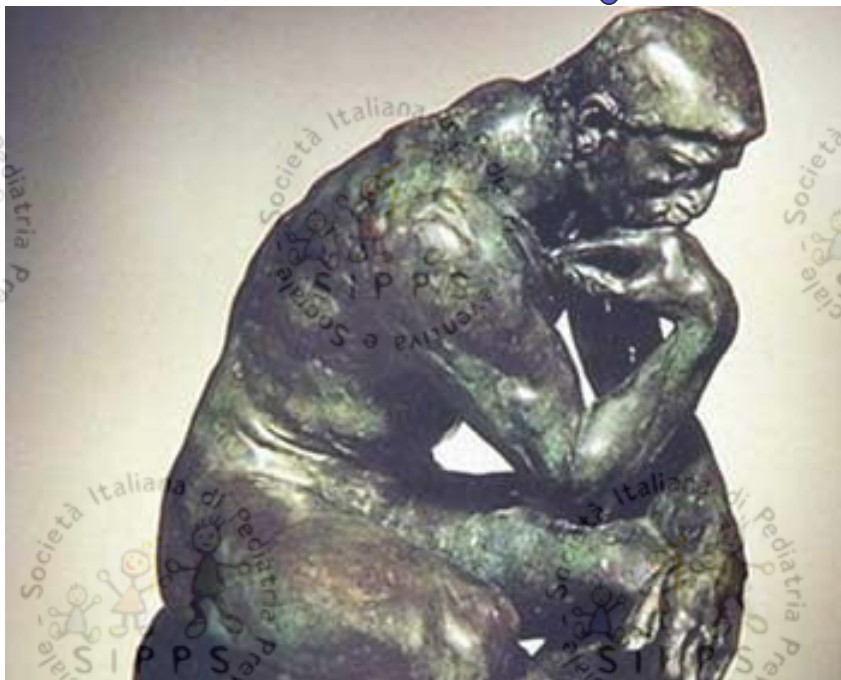
Discussant: Dora di Mauro



Michele Fiore - "Pediatr e miez a via"

... qual è l'atteggiamento di un Pediatra di Famiglia davanti ad un sospetto di Immunodeficienza Primitiva?

... e mo'?





GUIDA PRATICA

LE IMMUNODEFICIENZE NELL'AMBULATORIO DEL PEDIATRA



 Sintesi
InfoMedica



GUIDA PRATICA

LE IMMUNODEFICIENZE NELL'AMBULATORIO DEL PEDIATRA

Ideazione e cura:
Michele Fiore

Supervisione tecnico-scientifica:
Marzia Duse

Presentazione - G. Corsello, G. Di Mauro, M. Duse

2

Introduzione. La classificazione esemplificata delle immunodeficienze primitive
M. Duse

4

I dubbi diagnostici del pediatra in ambulatorio

8

- Le infezioni respiratorie ricorrenti e le immunodeficienze primitive - C. Capristo, S. Curto
- Infezioni in altre sedi - M. Landi
- Ritardo di crescita e approccio nutrizionale nelle immunodeficienze primitive
V.L. Miniello, E. Verduci
- Autoimmunità - M. Fiore
- Le febbri periodiche/le sindromi auto-infiammatorie - M. Fiore, B. Cinicola
- Tumori - M.C. Verga, B. Cinicola
- Diarrea cronica/intrattabile - D. Peroni

8

12

13

23

25

31

33

Il sospetto clinico: i 10 segni di allarme della Jeffrey Model Foundation

36

A. Soresina, V. Moschese, S. Graziani, G. Simeone

Le indagini diagnostiche

41

- Le indagini di "primo livello" - L. Leonardi, F. Cardinale, D.G. Ghiglioni
- Le indagini di "secondo livello" - A. Pession, R. Badolato, B. Martire, A. Castellazzi

41

51

Screening neonatale - C. Azzari, S. Ricci

62

Le vaccinazioni nelle immunodeficienze primitive - A. Plebani, V. Lougaris, M. Bergamini

71

Consulenza genetica - C. Cancrini, A. Tommasini, G. Di Matteo

82

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche - F. Locatelli, M. Algeri

91

Immunodeficienze acquisite - C. Montagnani, L. Galli, M. de Martino

102

Quali sono i dubbi gestionali di un bambino con immunodeficienza?

110

A casa, a scuola, in viaggio - A. Martelli, S. Barberi, R.M. Dellepiane, L. Terracciano, D. Di Mauro

110

Follow-up e qualità di vita

120

- Come seguire il bambino trapiantato - E. Chiappini, S. Frenos
- Il bambino in terapia sostitutiva con immunoglobuline - A. Soresina

120

126

L'immunodeficienza come modello di assistenza - M. Fiore

130

La rete delle immunodeficienze primitive (IPINET) in Italia - C. Pignata

135

Glossario immunologico - L. Diaferio

138

Autori

Mattia Algeri
Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Pavia.

Chiara Azzari
Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Università di Firenze.

Raffaele Badolato
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia.

Salvatore Barberi
Dipartimento Materno Infantile ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano.

Marcello Bergamini
Pediatra di Famiglia, AUSL Ferrara.

Caterina Cancrini
Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero (DPUO), IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Università di Roma Tor Vergata.

Carlo Capristo
Dipartimento della donna del bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli studi di Napoli.

Fabio Cardinale
Direttore UOC di Pediatria e Immunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale "Policlinico-Giovanni XXIII" Bari, Responsabile Centro di Riferimento Regio sulle Immunodeficienze Primitive.

Anna Maria Castellazzi
Dipartimento di scienze clinico-chirurgiche, diagnostiche e pediatriche, Unità di pediatria, Università degli studi di Pavia.

Elena Chiappini
SODC Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Universitario Anna Meyer, Dipartimento di scienze della salute, Università di Firenze.

Bianca Cinicola
Dipartimento di Pediatria e NPI, Università Sapienza, Roma.

Giovanni Corsello
Professore Ordinario di Pediatria - Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Palermo
Presidente Società Italiana di Pediatria (SIP)

Stefano Curto
Dipartimento della donna del bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli.

Rosa Maria Dellepiane
UOC Pediatria a Media Intensità di Cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.

Dora Di Mauro
Specializzanda in Pediatria, Dipartimento Materno Infantile dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

Martelli
Unità Operativa Complessa Pediatría, Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese.

Martire
Immunologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Giovanni XXIII", Bari.

Miniello
Dipartimento di Assistenza Integrata, Scienze e Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Bari.

Montagnani
Organizzativa Complessa di Malattie Infettive Pediatriche, Ospedale Pediatrico Meyer.

Moschese
Dipartimento di Pediatria, Allergologia e Immunologia Pediatrica, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Policlinico Tor Vergata, Roma.

Peroni
Dipartimento di Pediatria, U.O. di Pediatria, AOUP, Università di Pisa, Pisa.

Pession
Dipartimento di Pediatria, Alma Mater Studiorum Università degli Studi di Bologna, Direttore della Scuola di Specializzazione in Pediatria, Direttore UO Pediatria, Ospedale di Sant'Orsola, Bologna.

Pignata
Dipartimento di Immunologia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli II, Napoli.

Plebani
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia.

Tommasini
Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Università di Firenze.

Verduci
Dipartimento di Pediatria, ASL Brindisi, Mesagne.

Soresina
Dipartimento di Immunologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università di Brescia.

Terracciano
Dipartimento di Pediatria, ASL di Milano.

Tommasini
Dipartimento di Pediatria e Laboratori di Immunopatologia, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste.

Verduci
Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale San Paolo Università di Milano.

Verga
Dipartimento di Pediatria, ASL Salerno, Vietri sul Mare.

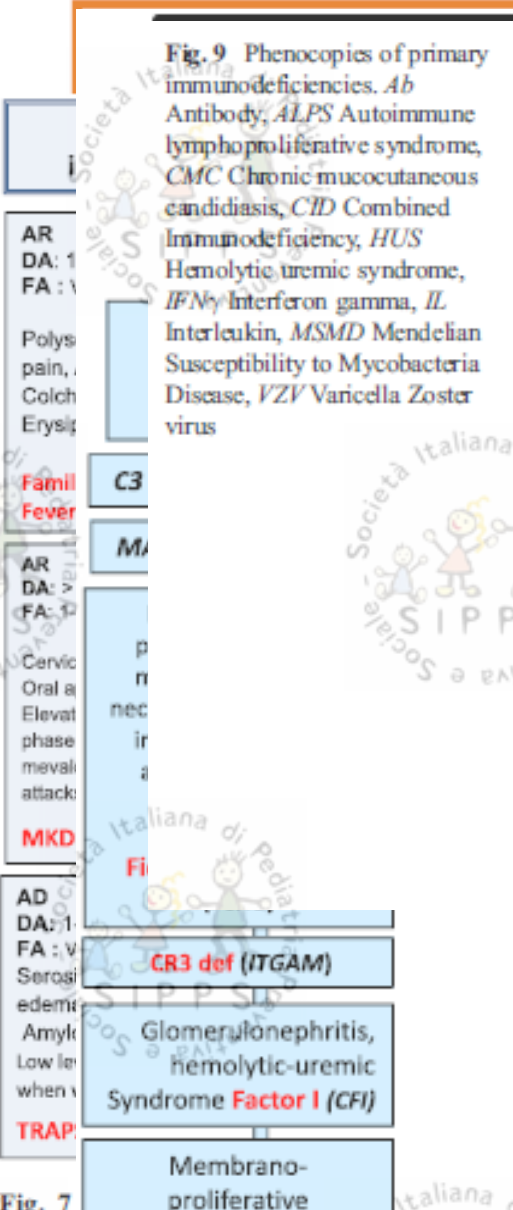
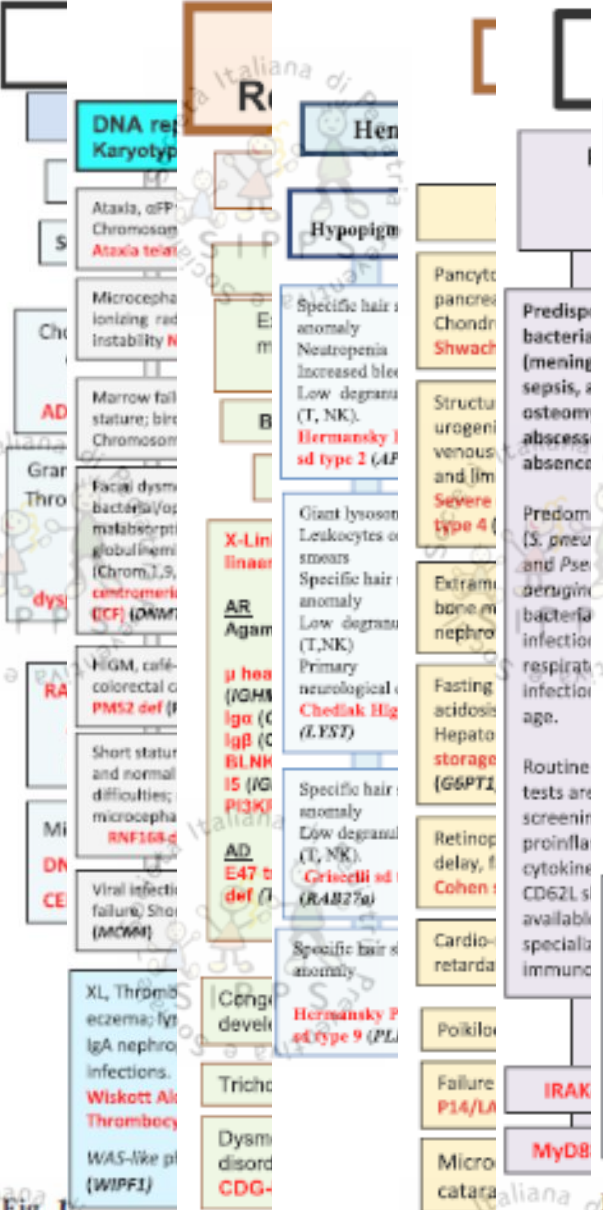


Fig. 9 Phenocopies of primary immunodeficiencies. *Ab* Antibody, *ALPS* Autoimmune lymphoproliferative syndrome, *CMC* Chronic mucocutaneous candidiasis, *CID* Combined Immunodeficiency, *HUS* Hemolytic uremic syndrome, *IFN γ* Interferon gamma, *IL* Interleukin, *MSMD* Mendelian Susceptibility to Mycobacteria Disease, *VZV* Varicella Zoster virus

IX. Phenocopies of PID

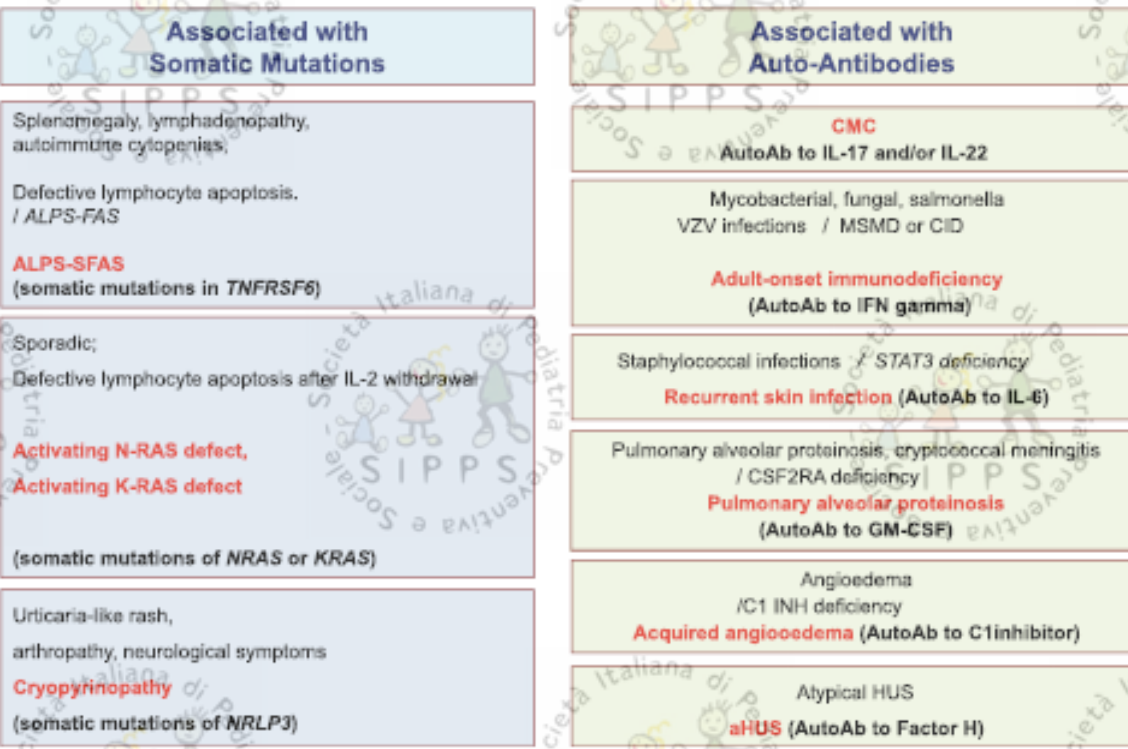


Fig. 1 ADA, ADA2, ADA3, ADA4, ADA5, ADA6, ADA7, ADA8, ADA9, ADA10, ADA11, ADA12, ADA13, ADA14, ADA15, ADA16, ADA17, ADA18, ADA19, ADA20, ADA21, ADA22, ADA23, ADA24, ADA25, ADA26, ADA27, ADA28, ADA29, ADA30, ADA31, ADA32, ADA33, ADA34, ADA35, ADA36, ADA37, ADA38, ADA39, ADA40, ADA41, ADA42, ADA43, ADA44, ADA45, ADA46, ADA47, ADA48, ADA49, ADA50, ADA51, ADA52, ADA53, ADA54, ADA55, ADA56, ADA57, ADA58, ADA59, ADA60, ADA61, ADA62, ADA63, ADA64, ADA65, ADA66, ADA67, ADA68, ADA69, ADA70, ADA71, ADA72, ADA73, ADA74, ADA75, ADA76, ADA77, ADA78, ADA79, ADA80, ADA81, ADA82, ADA83, ADA84, ADA85, ADA86, ADA87, ADA88, ADA89, ADA90, ADA91, ADA92, ADA93, ADA94, ADA95, ADA96, ADA97, ADA98, ADA99, ADA100, ADA101, ADA102, ADA103, ADA104, ADA105, ADA106, ADA107, ADA108, ADA109, ADA110, ADA111, ADA112, ADA113, ADA114, ADA115, ADA116, ADA117, ADA118, ADA119, ADA120, ADA121, ADA122, ADA123, ADA124, ADA125, ADA126, ADA127, ADA128, ADA129, ADA130, ADA131, ADA132, ADA133, ADA134, ADA135, ADA136, ADA137, ADA138, ADA139, ADA140, ADA141, ADA142, ADA143, ADA144, ADA145, ADA146, ADA147, ADA148, ADA149, ADA150, ADA151, ADA152, ADA153, ADA154, ADA155, ADA156, ADA157, ADA158, ADA159, ADA160, ADA161, ADA162, ADA163, ADA164, ADA165, ADA166, ADA167, ADA168, ADA169, ADA170, ADA171, ADA172, ADA173, ADA174, ADA175, ADA176, ADA177, ADA178, ADA179, ADA180, ADA181, ADA182, ADA183, ADA184, ADA185, ADA186, ADA187, ADA188, ADA189, ADA190, ADA191, ADA192, ADA193, ADA194, ADA195, ADA196, ADA197, ADA198, ADA199, ADA200, ADA201, ADA202, ADA203, ADA204, ADA205, ADA206, ADA207, ADA208, ADA209, ADA210, ADA211, ADA212, ADA213, ADA214, ADA215, ADA216, ADA217, ADA218, ADA219, ADA220, ADA221, ADA222, ADA223, ADA224, ADA225, ADA226, ADA227, ADA228, ADA229, ADA230, ADA231, ADA232, ADA233, ADA234, ADA235, ADA236, ADA237, ADA238, ADA239, ADA240, ADA241, ADA242, ADA243, ADA244, ADA245, ADA246, ADA247, ADA248, ADA249, ADA250, ADA251, ADA252, ADA253, ADA254, ADA255, ADA256, ADA257, ADA258, ADA259, ADA260, ADA261, ADA262, ADA263, ADA264, ADA265, ADA266, ADA267, ADA268, ADA269, ADA270, ADA271, ADA272, ADA273, ADA274, ADA275, ADA276, ADA277, ADA278, ADA279, ADA280, ADA281, ADA282, ADA283, ADA284, ADA285, ADA286, ADA287, ADA288, ADA289, ADA290, ADA291, ADA292, ADA293, ADA294, ADA295, ADA296, ADA297, ADA298, ADA299, ADA300, ADA301, ADA302, ADA303, ADA304, ADA305, ADA306, ADA307, ADA308, ADA309, ADA310, ADA311, ADA312, ADA313, ADA314, ADA315, ADA316, ADA317, ADA318, ADA319, ADA320, ADA321, ADA322, ADA323, ADA324, ADA325, ADA326, ADA327, ADA328, ADA329, ADA330, ADA331, ADA332, ADA333, ADA334, ADA335, ADA336, ADA337, ADA338, ADA339, ADA340, ADA341, ADA342, ADA343, ADA344, ADA345, ADA346, ADA347, ADA348, ADA349, ADA350, ADA351, ADA352, ADA353, ADA354, ADA355, ADA356, ADA357, ADA358, ADA359, ADA360, ADA361, ADA362, ADA363, ADA364, ADA365, ADA366, ADA367, ADA368, ADA369, ADA370, ADA371, ADA372, ADA373, ADA374, ADA375, ADA376, ADA377, ADA378, ADA379, ADA380, ADA381, ADA382, ADA383, ADA384, ADA385, ADA386, ADA387, ADA388, ADA389, ADA390, ADA391, ADA392, ADA393, ADA394, ADA395, ADA396, ADA397, ADA398, ADA399, ADA400, ADA401, ADA402, ADA403, ADA404, ADA405, ADA406, ADA407, ADA408, ADA409, ADA410, ADA411, ADA412, ADA413, ADA414, ADA415, ADA416, ADA417, ADA418, ADA419, ADA420, ADA421, ADA422, ADA423, ADA424, ADA425, ADA426, ADA427, ADA428, ADA429, ADA430, ADA431, ADA432, ADA433, ADA434, ADA435, ADA436, ADA437, ADA438, ADA439, ADA440, ADA441, ADA442, ADA443, ADA444, ADA445, ADA446, ADA447, ADA448, ADA449, ADA450, ADA451, ADA452, ADA453, ADA454, ADA455, ADA456, ADA457, ADA458, ADA459, ADA460, ADA461, ADA462, ADA463, ADA464, ADA465, ADA466, ADA467, ADA468, ADA469, ADA470, ADA471, ADA472, ADA473, ADA474, ADA475, ADA476, ADA477, ADA478, ADA479, ADA480, ADA481, ADA482, ADA483, ADA484, ADA485, ADA486, ADA487, ADA488, ADA489, ADA490, ADA491, ADA492, ADA493, ADA494, ADA495, ADA496, ADA497, ADA498, ADA499, ADA500, ADA501, ADA502, ADA503, ADA504, ADA505, ADA506, ADA507, ADA508, ADA509, ADA510, ADA511, ADA512, ADA513, ADA514, ADA515, ADA516, ADA517, ADA518, ADA519, ADA520, ADA521, ADA522, ADA523, ADA524, ADA525, ADA526, ADA527, ADA528, ADA529, ADA530, ADA531, ADA532, ADA533, ADA534, ADA535, ADA536, ADA537, ADA538, ADA539, ADA540, ADA541, ADA542, ADA543, ADA544, ADA545, ADA546, ADA547, ADA548, ADA549, ADA550, ADA551, ADA552, ADA553, ADA554, ADA555, ADA556, ADA557, ADA558, ADA559, ADA560, ADA561, ADA562, ADA563, ADA564, ADA565, ADA566, ADA567, ADA568, ADA569, ADA570, ADA571, ADA572, ADA573, ADA574, ADA575, ADA576, ADA577, ADA578, ADA579, ADA580, ADA581, ADA582, ADA583, ADA584, ADA585, ADA586, ADA587, ADA588, ADA589, ADA590, ADA591, ADA592, ADA593, ADA594, ADA595, ADA596, ADA597, ADA598, ADA599, ADA600, ADA601, ADA602, ADA603, ADA604, ADA605, ADA606, ADA607, ADA608, ADA609, ADA610, ADA611, ADA612, ADA613, ADA614, ADA615, ADA616, ADA617, ADA618, ADA619, ADA620, ADA621, ADA622, ADA623, ADA624, ADA625, ADA626, ADA627, ADA628, ADA629, ADA630, ADA631, ADA632, ADA633, ADA634, ADA635, ADA636, ADA637, ADA638, ADA639, ADA640, ADA641, ADA642, ADA643, ADA644, ADA645, ADA646, ADA647, ADA648, ADA649, ADA650, ADA651, ADA652, ADA653, ADA654, ADA655, ADA656, ADA657, ADA658, ADA659, ADA660, ADA661, ADA662, ADA663, ADA664, ADA665, ADA666, ADA667, ADA668, ADA669, ADA670, ADA671, ADA672, ADA673, ADA674, ADA675, ADA676, ADA677, ADA678, ADA679, ADA680, ADA681, ADA682, ADA683, ADA684, ADA685, ADA686, ADA687, ADA688, ADA689, ADA690, ADA691, ADA692, ADA693, ADA694, ADA695, ADA696, ADA697, ADA698, ADA699, ADA700, ADA701, ADA702, ADA703, ADA704, ADA705, ADA706, ADA707, ADA708, ADA709, ADA710, ADA711, ADA712, ADA713, ADA714, ADA715, ADA716, ADA717, ADA718, ADA719, ADA720, ADA721, ADA722, ADA723, ADA724, ADA725, ADA726, ADA727, ADA728, ADA729, ADA730, ADA731, ADA732, ADA733, ADA734, ADA735, ADA736, ADA737, ADA738, ADA739, ADA740, ADA741, ADA742, ADA743, ADA744, ADA745, ADA746, ADA747, ADA748, ADA749, ADA750, ADA751, ADA752, ADA753, ADA754, ADA755, ADA756, ADA757, ADA758, ADA759, ADA760, ADA761, ADA762, ADA763, ADA764, ADA765, ADA766, ADA767, ADA768, ADA769, ADA770, ADA771, ADA772, ADA773, ADA774, ADA775, ADA776, ADA777, ADA778, ADA779, ADA780, ADA781, ADA782, ADA783, ADA784, ADA785, ADA786, ADA787, ADA788, ADA789, ADA790, ADA791, ADA792, ADA793, ADA794, ADA795, ADA796, ADA797, ADA798, ADA799, ADA800, ADA801, ADA802, ADA803, ADA804, ADA805, ADA806, ADA807, ADA808, ADA809, ADA810, ADA811, ADA812, ADA813, ADA814, ADA815, ADA816, ADA817, ADA818, ADA819, ADA820, ADA821, ADA822, ADA823, ADA824, ADA825, ADA826, ADA827, ADA828, ADA829, ADA830, ADA831, ADA832, ADA833, ADA834, ADA835, ADA836, ADA837, ADA838, ADA839, ADA840, ADA841, ADA842, ADA843, ADA844, ADA845, ADA846, ADA847, ADA848, ADA849, ADA850, ADA851, ADA852, ADA853, ADA854, ADA855, ADA856, ADA857, ADA858, ADA859, ADA860, ADA861, ADA862, ADA863, ADA864, ADA865, ADA866, ADA867, ADA868, ADA869, ADA870, ADA871, ADA872, ADA873, ADA874, ADA875, ADA876, ADA877, ADA878, ADA879, ADA880, ADA881, ADA882, ADA883, ADA884, ADA885, ADA886, ADA887, ADA888, ADA889, ADA890, ADA891, ADA892, ADA893, ADA894, ADA895, ADA896, ADA897, ADA898, ADA899, ADA900, ADA901, ADA902, ADA903, ADA904, ADA905, ADA906, ADA907, ADA908, ADA909, ADA910, ADA911, ADA912, ADA913, ADA914, ADA915, ADA916, ADA917, ADA918, ADA919, ADA920, ADA921, ADA922, ADA923, ADA924, ADA925, ADA926, ADA927, ADA928, ADA929, ADA930, ADA931, ADA932, ADA933, ADA934, ADA935, ADA936, ADA937, ADA938, ADA939, ADA940, ADA941, ADA942, ADA943, ADA944, ADA945, ADA946, ADA947, ADA948, ADA949, ADA950, ADA951, ADA952, ADA953, ADA954, ADA955, ADA956, ADA957, ADA958, ADA959, ADA960, ADA961, ADA962, ADA963, ADA964, ADA965, ADA966, ADA967, ADA968, ADA969, ADA970, ADA971, ADA972, ADA973, ADA974, ADA975, ADA976, ADA977, ADA978, ADA979, ADA980, ADA981, ADA982, ADA983, ADA984, ADA985, ADA986, ADA987, ADA988, ADA989, ADA990, ADA991, ADA992, ADA993, ADA994, ADA995, ADA996, ADA997, ADA998, ADA999, ADA1000.

Si definiscono Sindromi da Immunodeficienza
quelle malattie che colpiscono uno o piu'
dei quattro sistemi alla base delle difese dell'organismo

Sistema Cellulare

Specifico

Immunità cellulo-mediata

Aspecifico

Sistema dei Fagociti

Sistema Umorale

Specifico

Sistema Anticorpale

Aspecifico

Sistema del Complemento

IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

IMMUNITA' NATURALE

- *deficit dei fagociti*
- *deficit del complemento*



IMMUNITA' SPECIFICA

(dovuti ad un anomalo sviluppo, funzione effettrice o immuno-regolatoria)

- deficit dell'immunità umorale (infezioni ricorrenti da piogeni, aumentata suscettibilità ad alcune infezioni virali e ad alcuni parassiti intestinali)
- deficit dell'immunità cellulo-mediata (aumentata suscettibilità alle infezioni da virus, miceti, batteri intracellulari e protozoi)
- *deficit combinati*

Criteri orientativi per il tipo di difetto immunologico

▲ suggestivi di un difetto dei linfociti T

- Decorso particolarmente grave di una infezione virale usualmente lieve
- Candidosi localizzata su cute e mucose
- Linfopenia
- Diarrea intrattabile



▲ suggestivi di un difetto dei linfociti B

- Infezioni batteriche ricorrenti
- Sepsi o meningite
- Diarrea protratta e/o intrattabile

▲ suggestivi di un difetto dei fagociti

- Infezioni prevalentemente cutanee

Criteria **infettivologici** che orientano verso un...

Difetto B

Infezioni da germi "extracellulari"

Meningococco

Haemophilus

Infestazioni intestinali



Difetto T

Infezioni da germi intracellulari

Virus

Miceti

Criteria **infettivologici** che orientano verso un...

Deficit dei fagociti

Ascessi cutanei

Linfonodi suppurati

Infez. cutanee necrotizzanti

Candidosi mucocutanea cronica



Deficit del complemento

Infezioni da *Neisseria*

LES

Infezioni da piogeni

Edema dei tessuti

(sottocutaneo, app. GI, respiratorio)

Come escludere una immunodeficienza?

Se il quadro clinico è limitato a IRR, **sono necessari e sufficienti due accertamenti di laboratorio** per escludere una Immunodeficienza Primitiva come causa delle IRR:

es. emocromocitometrico

IgG, IgA, IgM

II Congresso Nazionale di Pediatria On Line
Sirmione, 23-25 Marzo 2006

**Accertamenti di I e II livello
in Immunologia Pediatrica**

Luigi D. Notarangelo
Clinica Pediatrica Università di Brescia

Emocromo

cose importanti da sapere

Esame emocromocitometrico

L'attenta lettura dell'emocromo riveste un ruolo fondamentale nella diagnosi di molte IDP, in particolare delle neutropenie primitive e di molte IDP combinate, oltre che nella sindrome di Wiskott-Aldrich e nella sindrome da deficit di adesione leucocitaria (LAD).

Valutare sempre il **numero assoluto** dei
Linfociti e dei Neutrofili



Emocromo

cose importanti da sapere

Valori ridotti di Linfociti (eccetto infezione da HIV):

- ❖ lasciano pensare sempre a **una IDP severa**
- ❖ Richiedono sempre una valutazione immunologica e ulteriori indagini

➤ **Fare sempre riferimento a valori normali validati**

). Una linfocitopenia, definita in genere da un valore assoluto di $L < 3.000/mm^3$ nei bambini ($L < 1.500/mm^3$ negli adulti) suggerisce spesso un deficit di linfociti T (costituenti il 65-75% dei L circolanti).⁶ Una linfocitopenia più o meno marcata, nel contesto di un quadro clinico caratterizzato da diarrea cronica con distrofia, infezioni polmonari recidivanti o severe (specie se da patogeni opportunisti), candidosi orale persistente o sistemica e dermatite severa o eritrodermica, deve far immediatamente sospettare una **SCID** (esclusa ovviamente una infezione verticale da HIV) o, comunque, una IDP complessa e/o severa.⁷ Di fronte a un quadro clinico suggestivo, quando l'emocromo dimostri una linfocitopenia, è mandatorio eseguire un immunofenotipo linfocitario (pannello "ristretto"), anche se i livelli di immunoglobuline sono nella norma e, comunque, richiedere una valutazione immunologica. Quasi tutte le SCID sono caratterizzate da un difetto di maturazione (e quindi numerico) dei linfociti T totali o di singole sottopopolazioni (CD4+ o CD8+), a cui può associarsi o meno un deficit dei linfociti B (per questo si distinguono SCID T-B- e SCID T-B+) e delle cellule NK.⁸ Il sospetto del pediatra curante ha un ruolo decisivo perché una diagnosi precoce di queste IDP potenzialmente fatali permette un appropriato intervento terapeutico prima che il quadro sia irreparabilmente compromesso.

Le indagini diagnostiche

LE INDAGINI DI "PRIMO LIVELLO"

L. Leonardj, F. Cardinale, D.G. Ghiglioni

GUIDA PRATICA

LE IMMUNODEFICIENZE
NELL'AMBULATORIO
DEL PEDIATRA

Ideazione e cura:
Michele Fiore

Supervisione tecnico-scientifica:
Marzia Duse



Tabella 2. Esame emocromocitometrico: valori di linfociti e neutrofili normali per fascia di età¹⁰

ETÀ	LINFOCITI	
	RANGE	%
Nascita	(2,9 – 11,0)	31
24 ore	(2,0 – 11,5)	31
1 settimana	(2,0 – 17,0)	41
1 mese	(2,5 – 16,5)	56
6 mesi	(4,0 – 13,5)	61
1 anno	(4,0 – 10,5)	61
2 anni	(3,0 – 9,5)	59
4 anni	(2,0 – 8,0)	50
6 anni	(2,0 – 8,0)	50
8 anni	(1,5 – 6,8)	39
10 anni	(1,5 – 6,5)	38
16 anni	(1,2 – 5,2)	35
21 anni	(1,0 – 4,8)	34

10. Ugazio AG et al. Il bambino immunodepresso. Perché lo è e come va difeso, 2^a Ed., Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1995.

Emocromo

cose importanti da sapere

- ❖ Valori di Neutrofili **<1500/mm³** (<1000 nel I anno di vita) configurano una neutropenia
- ❖ Importante nelle neutropenie la valutazione anche della presenza/assenza, morfologia e dimensioni dei granuli

Condizioni di neutropenia lieve o moderata sono relativamente frequenti, hanno carattere transitorio e sono spesso secondarie a infezioni virali o all'uso di farmaci. Molto frequenti sono anche le neutropenie autoimmuni, in particolare nei bambini molto piccoli, associate peraltro a un'alta probabilità di risoluzione spontanea entro i 5 anni di vita.

Emocromo

cose importanti da sapere

- ❖ **Esclusione della Neutropenia ciclica richiede emocromi seriati (min. 2/sett x 6 settimane)**
- ❖ **Normale conta dei neutrofili non esclude un deficit funzionale (es. CGD, LAD)**
- ❖ **Leucocitosi >50.000 (con storia positiva) suggestiva per LAD (Leukocyte Adhesion Deficiency)**

Quando la conta differenziale leucocitaria individua invece un incremento del valore assoluto dei neutrofili (con livelli 5-10 volte superiori al normale) associato a infezioni batteriche ricorrenti senza produzione di pus e una storia di ritardato distacco del cordone ombelicale (>4 settimane) o di disfunzione piastrinica è da sospettarsi una *sindrome da deficit di adesione leucocitaria (LAD)*. La LAD, di cui si conoscono comunque tre diverse varianti, nella forma più comune è caratterizzata da un difetto di migrazione verso il sito di infezione con conseguente aumento di neutrofili circolanti inefficaci.

➤ **Fare sempre riferimento a valori normali validati**

Le indagini diagnostiche

LE INDAGINI DI "PRIMO LIVELLO"

L. Leonardj, F. Cardinale, D.G. Ghiglioni

GUIDA PRATICA

LE IMMUNODEFICIENZE
NELL'AMBULATORIO
DEL PEDIATRA

Ideazione e cura:
Michele Fiore

Supervisione tecnico-scientifica:
Marzia Duse



Tabella 2. Esame emocromocitometrico: valori di linfociti e neutrofili normali per fascia di età¹⁰

ETÀ	NEUTROFILI		LINFOCITI	
	RANGE	%	RANGE	%
Nascita	(6,0 – 26,0)	61	(2,9 – 11,0)	31
24 ore	(5,0 – 21,0)	61	(2,0 – 11,5)	31
1 settimana	(1,5 – 10,0)	45	(2,0 – 17,0)	41
1 mese	(1,0 – 9,0)	35	(2,5 – 16,5)	56
6 mesi	(1,0 – 8,5)	32	(4,0 – 13,5)	61
1 anno	(1,5 – 8,5)	31	(4,0 – 10,5)	61
2 anni	(1,5 – 8,5)	33	(3,0 – 9,5)	59
4 anni	(1,5 – 8,5)	42	(2,0 – 8,0)	50
6 anni	(1,5 – 8,5)	42	(2,0 – 8,0)	50
8 anni	(1,5 – 8,0)	53	(1,5 – 6,8)	39
10 anni	(1,8 – 8,0)	54	(1,5 – 6,5)	38
16 anni	(1,8 – 8,0)	57	(1,2 – 5,2)	35
21 anni	(1,8 – 7,7)	59	(1,0 – 4,8)	34

10. Ugazio AG et al. Il bambino immunodepresso. Perché lo è e come va difeso. 2^a Ed., Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1995.

Dosaggio delle immunoglobuline

cose importanti da sapere

L'Elettroforesi delle proteine sieriche **non esclude** un deficit di immunoglobuline

Da solo identifica >50% dei pazienti con IDP

Valori di IgA <3° centile con altre Ig normali (e fenotipo linfocitario nella norma) configurano un deficit di IgA

Livelli normali di Ig non escludono un deficit sottoclassi IgG

Dosaggio delle immunoglobuline

cose importanti da sapere

Valori di IgG <3° centile (500 mg/dl in bb >5 aa) configurano una ipogammaglobulinemia (a prescindere dal fenotipo linfocitario) e sono necessari

- ulteriori accertamenti
- consulenza immunologica

In presenza di valori ridotti di qualunque isotipo:

- tipizzare linfociti B
- indicazione a valutazione risposta anticorpale (*valutazione della funzione e non della quantità*)

Dosaggio delle immunoglobuline cose importanti da sapere

Riferirsi ai valori normali per l'età (ottenuti da casistiche validate)

I nati pretermine sono spesso ipogammaglobulinemici!

ETÀ	IgG	IgA	IgM
Cordone ombelicale	1.112 (862-1.434)	non dosabili	9 (5-14)
1-3 mesi	468 (231-497)	24 (8-74)	74 (26-210)
4-6 mesi	434 (222-846)	20 (6-60)	62 (32-132)
7-12 mesi	569 (351-919)	29 (10-85)	89 (38-204)
13-24 mesi	801 (264-1.509)	54 (17-178)	128 (48-337)
2-3 anni	889 (462-1.710)	68 (27-173)	126 (62-257)
4-5 anni	1.117 (528-1.959)	98 (37-257)	119 (49-292)
6-8 anni	1.164 (462-1.682)	113 (41-315)	121 (56-261)
9-11 anni	1.164 (707-1.919)	127 (60-270)	129 (61-276)
12-16 anni	1.105 (640-1.909)	136 (61-301)	132 (59-297)

Le indagini diagnostiche

LE INDAGINI DI "PRIMO LIVELLO"

L. Leonardi, F. Cardinale, D.G. Ghiglioni



Principali indagini diagnostiche nelle IDP

I° Livello

- Emocromo con striscio
- IgG, IgA, IgM
- IgE

≈80% pazienti con IDP

II° Livello

- Fenotipo linfocitario
- Risposta Ab (basale) verso Ag di recall (TT, TD, Polio, HBsAg, Polio...)
- Risposta pre- e post- vaccinazione polisaccaridi batterici (Hib, Pn)
- Sottoclassi IgG
- Isoemoagglutinine con titolo
- NBT test / test DHR (Citofluorimetria a flusso con diidrorodamina 123)
- CH50 (attività complementare totale)
- Test di blastizzazione in vitro (mitogeni, citochine, Ab monocl.)

≈95% dei
pazienti con
IDP

IMMUNOFENOTIPO LINFOCITARIO

(“sottopopolazioni”)

(Cluster of Differentiation)

valori di riferimento

CD3 (T totali) = 60-80%

CD4 (T helper) = 30-40%

CD8 (T citotossici) = 20-35%

CD56, CD57 (cell. NK) = 8-10%

CD 19, 20 (B totali) = 7-20%

Fenotipo linfocitario (le "sottopopolazioni") Cose importanti da sapere

- Valuta il numero (**ma non la funzione**) dei linfociti T, B e altre popolazioni
- Generalmente inutile in bambini con quadri clinici banali (es. IRR) e normali valori di Ig
- Bassi valori di cellule T (CD3+) in % (<30%) e in assoluto (<500 cell/mm³) suggestivi per una SCID o IDP complesse
- Valori bassi di cellule B (<2%) con normali T e bassi valori di Ig devo fa pensare ad Agamaglobulinemia

Fenotipo linfocitario

Cose importanti da sapere

- **Livelli significativamente ridotti** di singole sottopopolazioni T possono accompagnarsi a una IDP severa (es. deficit di ZAP70)
- **Bassi valori** di cellule T richiedono ulteriori accertamenti con test funzionali e molecolari
- **Normali valori** di cellule T, B e NK non escludono la presenza di:
 - IDP di tipo regolatorio (es. IPEX, APECED, XLP, FHL etc.)
 - IDP da deficit immunità innata
 - IDP sindromiche (es. Sindr da Iper IgE)

Fenotipo linfocitario (“sottopopolazioni”) cose importanti da sapere

Riferirsi ai valori normali per l'età (ottenuti da casistiche validate)

Tabella 2. Sottopopolazioni linfocitarie nel sangue periferico ($\times 10^9/L$) in rapporto all'età

	Neonato	1 sett- 2 mesi	2-5 mesi	5-9 mesi	9-15 mesi	15-24 mesi	2-5 anni	5-10 anni	10-16 anni	Adulto
Linfociti	4,8 (0,7-7,3)	6,7 (3,5-13)	5,9 (3,7-9,6)	6,0 (3,8-9,9)	5,5 (2,6-10,4)	5,6 (2,7-11,9)	3,3 (1,7-6,9)	2,8 (1,1-5,9)	2,2 (1-5,3)	1,8 (1-2,8)
CD3+	2,8 (0,6-5)	4,6 (2,3-7)	3,6 (3,3-6,5)	3,8 (2,4-6,9)	3,4 (1,6-6,7)	3,5 (1,4-8)	2,3 (0,9-4,5)	1,9 (0,7-4,2)	1,5 (0,8-3,5)	1,2 (0,7-2,1)
CD3+/CD4+	1,9 (0,4-3,5)	3,5 (1,7-5,3)	2,5 (1,5-5)	2,8 (1,4-5,1)	2,3 (1-4,6)	2,2 (0,9-5,5)	1,3 (0,5-2,4)	1 (0,3-2)	0,8 (0,4-2,1)	0,7 (0,3-1,4)
CD3+/CD8+	1,1 (0,2-1,9)	1 (0,4-1,7)	1 (0,5-1,6)	1,1 (0,6-2,2)	1,1 (0,4-2,1)	1,2 (0,4-2,3)	0,8 (0,3-1,6)	0,8 (0,3-1,8)	0,4 (0,2-1,2)	0,4 (0,2-0,9)
CD3+/HLADR	0,09 (0,03-0,4)	0,3 (0,03-3,4)	0,2 (0,07-0,5)	0,2 (0,07-0,5)	0,2 (0,1-0,6)	0,3 (0,1-0,7)	0,2 (0,08-0,4)	0,2 (0,05-0,7)	0,06 (0,02-0,2)	0,09 (0,03-0,2)
CD3- /CD16/56	1 (0,1-1,9)	0,5 (0,2-1,4)	0,3 (0,1-1,3)	0,3 (0,1-1)	0,4 (0,2-1,2)	0,4 (0,1-1,4)	0,4 (0,1-1)	0,3 (0,09-9)	0,3 (0,1-1,2)	0,3 (0,1-0,6)
CD19+ B	0,6 (0,04-1,1)	1 (0,6-1,9)	1,3 (0,6-3)	1,3 (0,7-2,5)	1,4 (0,6-2,7)	1,3 (0,6-3,1)	0,8 (0,2-2,1)	0,5 (0,2-1,6)	0,3 (0,2-0,6)	0,2 (0,1-0,5)

(Tratta da *Le linfopenie nel Bambino*, Medico e bambino 2015)



Ideazione e cura: Michele Fiore
Supervisione tecnico-scientifica: Marzia Duse



LE INDAGINI DI “SECONDO LIVELLO”

A. Pession, R. Badolato, B. Martire, A. Castellazzi

Gli Antigeni di "memoria"

Cose importanti da sapere

- **Maggiore importanza rispetto ai livelli di sottoclassi IgG**
- **Indispensabili per diagnosticare i deficit anticorpali con normali livelli di Ig**
- **Importanti nel differenziare la Ipogamma Transitoria dell'Infanzia dalla Immunodeficienza Comune Variabile**
- **Si testa la presenza/assenza di Ab verso Ag vaccinali (HBsAg, anti-TT, anti-TD, Anti-Rosolia, Anti-CMV, EBNA/VCA)**
- **Valutazione risposte Ab verso Ag polisaccaridici richiede un prelievo di sangue in condizioni basali e dopo 4 settimane dalla somministrazione di un vaccino**
- **Isoemoagglutinine: Ab naturali gruppo-specifici di tipo IgM (n.b. testare sempre il gruppo ABO)**

LE INDAGINI DI "SECONDO LIVELLO"

A. Pession, R. Badolato, B. Martire, A. Castellazzi



Gli Antigeni di "memoria"

Ricordiamo sempre che ...

Dosaggio di anticorpi specifici: la determinazione dei titoli anticorpali specifici verso antigeni vaccinali o frutto di esposizione naturale rappresenta un'indagine di estrema importanza nel valutare la capacità dell'individuo di elaborare un'adeguata risposta anticorpale. Le indicazioni per un primo livello sono tuttavia veramente limitate, nonostante l'esame non necessiti di particolari *expertise* e possa essere richiesto presso i laboratori della maggior parte degli ospedali.

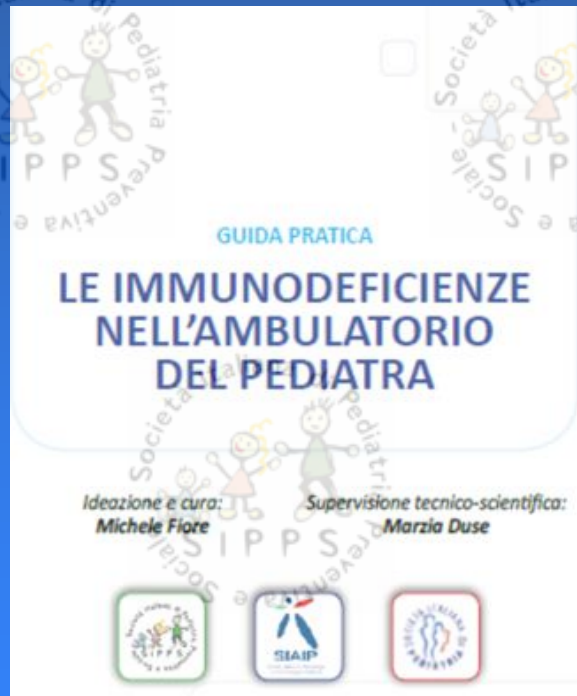
Quando può essere utile nella valutazione di primo livello il dosaggio di anticorpi specifici? Sostanzialmente quando i livelli di Ig sono normali pur in presenza di una sintomatologia infettiva ricorrente. Infatti, se i titoli anticorpali risultano ridotti verso Ag batterici o virali, soprattutto polisaccaridici, possono indicare una IDP nota come *deficit di anticorpi specifici con normali livelli di Ig*. Per il resto, in presenza di alterati valori di isotipi IgG, la valutazione è da considerarsi di secondo livello.

Dosaggio delle sottoclassi IgG

Cose importanti da sapere

- ❖ Bassi valori di IgG1 comportano solitamente livelli ↓ di IgG totali e suggeriscono un deficit anticorpale più importante (in particolare Immunodeficienza Comune Variabile)
- ❖ Normali valori di sottoclassi IgG non assicurano risposte anticorpali valide
- ❖ Importante valutazione seriata nel tempo (deficit transitori, difetti di misurazione in laboratorio etc.)
- ❖ Inutile in bambini <2 anni di età
- ❖ IgG4 fisiologicamente indosabili nel 10% degli individui sani
- ❖ Possono associarsi ad altre IDP (es. deficit di IgA, Atassia-telengectasia, etc), cui possono conferire maggiore severità
- ❖ Possono essere presenti in soggetti con normali valori di IgG (soprattutto se IgG2 e IgG3)

Indagini diagnostiche di III° livello



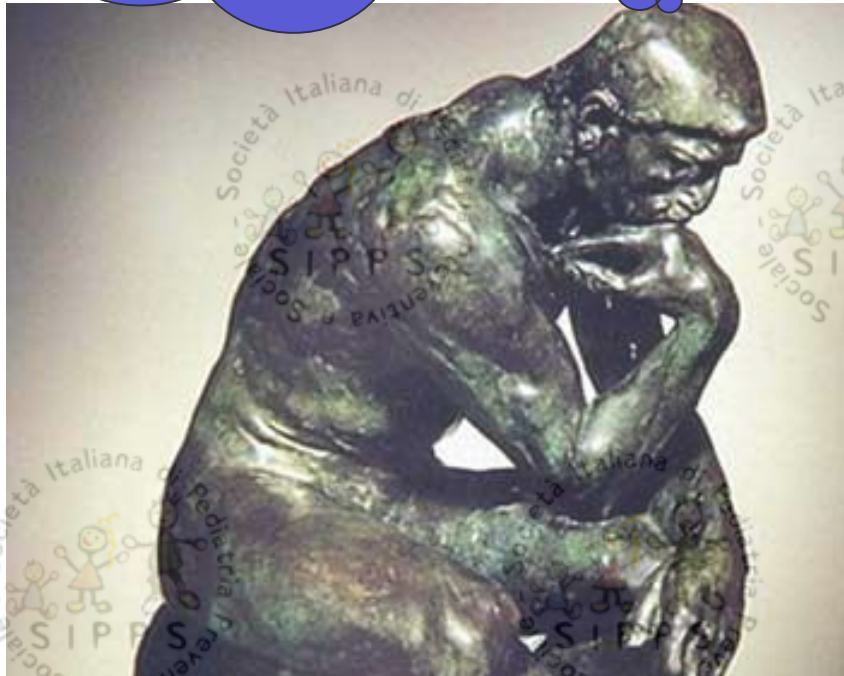
- TRECcs
- Studio espressione HLA classe I e II
- Studio espressione CD40L
- Studio linfociti B Memory
- Dosaggi enzimatici (ADA, PNP...)

- Studi funzionali
- Studi molecolari
(analisi di mutazione, western blot ...)
- Test di radiosensibilità/cariotipo

... quale deve essere l'atteggiamento di un Pediatra di Famiglia davanti ad un sospetto di Immunodeficienza Primitiva?

Il sospetto clinico: i 10 segni di allarme della Jeffrey Model Foundation

Cosa mi porto a casa?



1.	<i>Più di 4 otiti in un anno</i>
2.	<i>Più di 2 sinusiti in un anno</i>
3.	<i>Più di 2 mesi di antibiotici in un anno</i>
4.	<i>Due polmoniti in un anno</i>
5.	<i>Bambino con ritardo di crescita o sottopeso</i>
6.	<i>Ascessi ricorrenti della cute o degli organi interni</i>
7.	<i>Candidiasi orale o cutanea persistente</i>
8.	<i>Necessità di terapia antibiotica per via endovenosa per eradicare un'infezione</i>
9.	<i>Più di 2 infezioni gravi in un anno</i>
10.	<i>Familiarità per immunodeficienza primitiva</i>



Ideazione e cura:
Michele Fiore

Supervisione tecnico-scientifica:
Marzia Duse



Caso Clinico **Emanuele nato a Genova 18/09/2009**

A.F.: Tiroidite di Hashimoto (nonna paterna e materna); padre riferisce IRR in età infantile.

A.P.R.: Genitori non consanguinei, primo figlio, no aborti spontanei. Nato a termine da parto cesareo dopo gravidanza complicata da minaccia di aborto nel II° trimestre e da diabete gestazionale al 7° mese

A.P.R.: Peso alla nascita 3250 gr, lung. 50 cm, cc 34. Non riferiti/segnalati problemi peri-neonatali. "Crosta lattea".

1° BdS: età 20 gg; non segnalati problemi dai genitori. E.O.: negativo tranne note di "crosta lattea". Peso 4,0 Kg, lung. 52, cc 36,5.

2[^] Visita: 1m/15 gg. La madre riferisce comparsa di dermatite al volto. E.O.: D.A. di media entità al volto ed al collo con note importanti di essudazione. Peso 5,230 gr.; lung. 56 cm; cc 38,5

Caso Clinico **Emanuele**

2° BdS: età 2m/13gg. Segnalata D.A. E.O.: negativo tranne note di D.A. (a questa visita di lieve entità). Peso 6,260 Kg; lungh. 60 cm; cc 40,8.

4^ Visita: 3m/24 gg (12/01/10). La madre non riferisce problemi particolari. E.O.: D.A. di media entità diffusa a tutto il corpo con note importanti di essudazione in alcune zone. Peso 7,080 Kg; lungh. 63 cm; cc 43. *Richiesta di visita Dermatologica*

5^ Visita: 4m/8 gg (26/01/10). La madre riferisce che il piccolo ha perso peso sulla bilancia di casa.

→ **11/01 Kg. 7,220; 18/01 Kg. 7,340; 25/01 Kg. 7,220**
E.O. negativo; peso Kg. 7,230 (+ 150gr/14gg) => si consiglia esame urine/urinocoltura

Consulenza Dermatologica: D.A. di media entità, con essudazione. Terapia emolliente, atarax x os, advantan topico.

6^ Visita: 4m/14 gg (02/02/10). Dermatite stazionaria. Peso Kg. 7,160 (perdita di peso). Si suggerisce L.A.

7^ Visita: 4m/21 gg (09/02/10). Lieve miglioramento della D.A.; peso Kg. 7,4 (+ 220/7gg)

Caso Clinico Emanuele



Caso Clinico **Emanuele**

3° BdS: 5m/6 gg (24/02/10). Consulenza Allergologica: IgE tot. 510, Albume >100 kUA/L, Tuorlo 73 kUA/L.

E.O. negativo; peso Kg. 7,710 (+ 310gr/15gg; 480 gr/30gg), lungh. cm 65,5, cc 44,5. Dermatite Atopica intermedia

Marzo 2010 (6 mesi). Ricovero al Gaslini per RSV, linfadenomegalia, peggioramento della DA. In tale occasione viene segnalato: ipogammaglobulinemia (*IgA* < 4mg/dL; *IgG* 65 mg/dL, *IgM* 18 mg/dL). GB 17.500 (L. 67,5%, N. 21,2%, E. 1,7%). Sottopopolazioni Linfocitarie: normali (*CD3+* 73,5%; *CD4+* 52,3%; *CD8+* 18,3; *CD3+DR+* 21,6%, *CD19+* 17,7%).

Marzo 2010 (6 mesi). A questo ricovero segue un periodo di relativo benessere con sintomatologia cutanea altalenante, che risponde, a fasi alterne, alla terapia (anti-istaminici, antibiotico e cortisonico topico)

9^ Visita: 6m/19 gg (07/04/10). Molto evidente la DA (eritema essudativo ai glutei) Peso Kg. 8,650; cm 66; cc 45,8.

10^ Visita: 7m/10 gg (28/04/10). Stazionaria la DA, comparsa di elementi cutanei (tipo papule) sparsi al dorso. Nuova richiesta di consulenza dermatologica.

Sottoclassi di IgG basse, Ab Anti-Tetano ed Anti-difterite: negativi

Caso Clinico Emanuele



Stazionaria la DA, comparsa di elementi cutanei (tipo papule) sparsi al dorso. Nuova richiesta di consulenza dermatologica.

Caso Clinico **Emanuele**

11[^] Visita (12/05/2010). 7m/24 gg. Vengono riferiti sintomi gastroenterici (vomito e diarrea) da almeno 3 gg. Oggi non ha presentato vomito, 6 scariche diarroiche

E.O.: condizioni generali discrete, secchezze fauci e labbra, segni di disidratazione (media), occhi alonati, pianto non vigoroso. Peso Kg. 7,890 con perdita di peso pari a 760 gr (9% del peso ultimo). Propongo il ricovero.

12/05/2010 Ricovero presso l'Ist. G. Gaslini

Caso Clinico **Emanuele**

Ricovero dal 12/ al 18/5/2010 (età 7m/24gg)

E.O. ingresso: mucose aride, disidratazione, adenia latero-cervicale, Xerosi cutanea diffusa, dermatite (mani, polsi, palpebre, nuca) elementi tipo xantoganulomi al dorso, ...omissis.

Esami eseguiti durante il ricovero: GB 15260 (N. 35,2%; L. 55,7%; E. 0,4%; M. 5.1%, B. 0,6%); RotaV.: +; Albumina 2961 mg/dl, Prot. Tot 4.87 g/dl; Assenza di β agglutinine (Gruppo A Rh+); IgA < 4 mg/dL, IgG 53 mg/dL, IgM 13 mg/dL, IgE 2376 KU/L

Consulenza Dermatologica: quadro di **DA diffusa**, papule eritemato-giallastre al tronco compatibili con **xantogranulomi eruttivi**

Consulenza Immunologica: ipogammaglobulinemia in corso di valutazione ed in attesa delle sottopopolazioni linfocitarie.

Caso Clinico Emanuele

Quale diagnosi proponete?

Quale Immunodeficienza primitiva?



- a) Difetto selettivo di IgA
- b) Agammaglobulinemia X-Linked
- c) Immunodeficienza Comune Variabile
- d) Sindr. Wiskott-Aldrich
- e) Sindr. Iper-IgE
- f) Sindrome di Omenn

Caso Clinico Emanuele

Quale diagnosi?

Ipogammaglobulinemia
(Common Variable ImmunoDeficiency)

Analisi genetica del gene TACI dimostra la presenza della mutazione C104R nello stato eterozigote (madre portatrice della stessa mutazione). Questa mutazione è stata riportata come associata alla CVID, anche se non causativa.



Il paradosso rappresentato dal caso di Filomena è che la piccola aveva avuto una pronta guarigione delle infezioni virali che generalmente scatenano la fase accelerata. Questo caso quindi confuta il principio che un decorso favorevole di un'infezione virale consenta di escludere un grave immunodeficit.

Il caso della famiglia riportata dalla letteratura è paradigmatico del terzo paradosso, rappresentato dal fatto che una immunodeficienza su base genetica possa predisporre esclusivamente ad una determinata infezione causata da un singolo agente.

Il caso di Rosa rappresenta un esempio di un'immunodeficienza il cui quadro clinico è esclusivamente caratterizzato da una singola infezione che riguarda un solo apparato e non a localizzazione multipla.

Il paradosso è pertanto che qualsiasi subspecialista pediatra potrebbe imbattersi in una immunodeficienza congenita.

Il terzo paradosso: nuove immunodeficienze congenite

Giuseppina Aloj 

IMMUNODEFICIENZE DA
ALTERAZIONE DEI MECCANISMI
DELLA TOLLERANZA
IMMUNOLOGICA

“Il paradosso”

AUTOIMMUNITÀ

M. Fiore

I pazienti affetti da immunodeficienza primitiva spesso soffrono anche di sintomi autoimmuni e le malattie autoimmuni hanno alla base difetti immunologici in gran parte noti per cui rientrano a pieno titolo tra le immunodeficienze¹. Autoimmunità (e tumori) da un lato e infezioni dall'altro si trovano ai poli opposti di un ampio spettro di manifestazioni cliniche che interessano i pazienti con IDP quasi in modo inversamente proporzionale: quanto maggiore è la componente infettiva (susceptibilità alle infezioni) tanto minore - o più tardiva - è la componente autoimmune, per cui possiamo trovare IDP senza autoimmunità - né all'esordio, né come complicanza - e malattie autoimmuni.

La clinica

Molte sindromi cliniche manifestano una sindrome di tipo autoimmunitario. Le sindromi autoimmunitarie più frequenti sono la sindrome di Sjögren, la sindrome di Guillain-Barré, la sindrome di Lambert-Eaton, la sindrome di Myasthenia Gravis, la sindrome di Churg-Strauss, la sindrome di Wegener, la sindrome di Behçet, la sindrome di Kawasaki, la sindrome di Kawasaki-like, la sindrome di Henoch-Schönlein, la sindrome di IgA purpura, la sindrome di IgA nefropatia, la sindrome di IgA glomerulonefropatia, la sindrome di IgA vasculite, la sindrome di IgA malattia sistemica, la sindrome di IgA malattia sistemica con nefropatia, la sindrome di IgA malattia sistemica con nefropatia e glomerulonefropatia, la sindrome di IgA malattia sistemica con nefropatia, glomerulonefropatia e glomerulonefropatia.

Approccio clinico e terapeutico nell'ambulatorio del pediatra

- I pazienti affetti da Difetto Selettivo di IgA, anche i pauci- o nullo-sintomatici, vanno seguiti con un follow-up costante nel tempo che prevede l'esecuzione di indagini per autoimmunità.
- La Immunodeficienza Comune Variabile è, insieme all'IgA-D, la IDP che più frequentemente presenta sintomi e/o complicanze autoimmuni. Il follow-up deve prevedere l'esecuzione di indagini per autoimmunità.

Un discorso a parte merita l'immunodeficienza comune variabile, la cui frequenza si attesta intorno a 1:500-1:700 a seconda delle casistiche prese in considerazione.⁶ Il IgA-D è una entità clinica variegata che è caratterizzata da quadri che vanno dalla completa assenza di sintomi clinici a quadri molto complessi compresi quelli associati a fenomeni autoimmuni e tumori.^{6,7} Nel 30-40% dei soggetti con IgA-D sono presenti autoanticorpi, ed è stato dimostrato

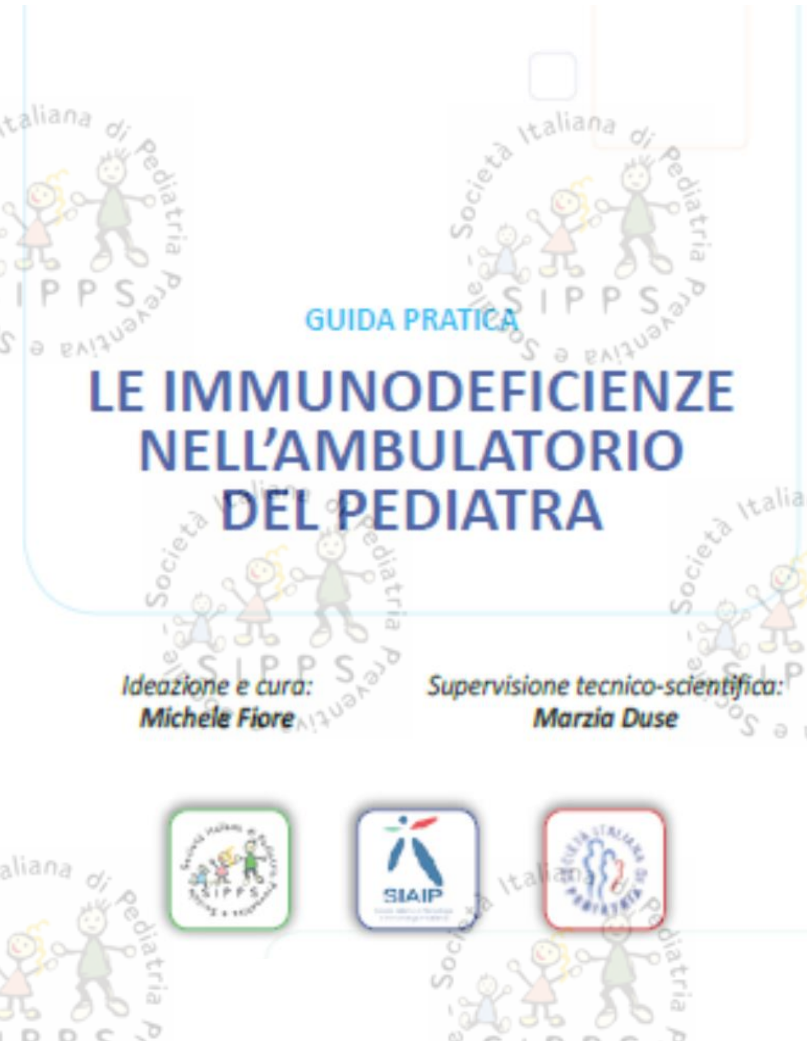
Tabella 1. Sintomi da autoimmunità associati alle IDP

MANIFESTAZIONI AUTOIMMUNI	IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA
Pancitopenia (anemia, piastrinopenia,	ALPS, CVID, MHC II def



... quale deve essere l'atteggiamento di un Pediatra di Famiglia davanti ad un sospetto di Immunodeficienza Primitiva?

Cosa mi porto a casa?



Ideazione e cura:
Michele Fiore

Supervisione tecnico-scientifica:
Marzia Duse

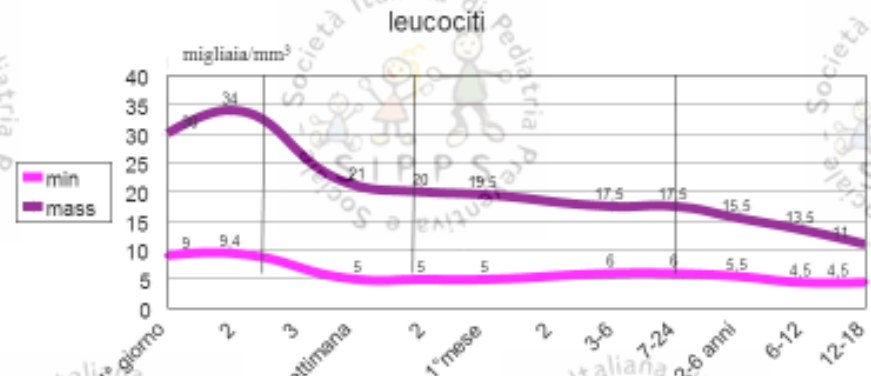


Cosa mi porto a casa

Approccio diagnostico alle IDP

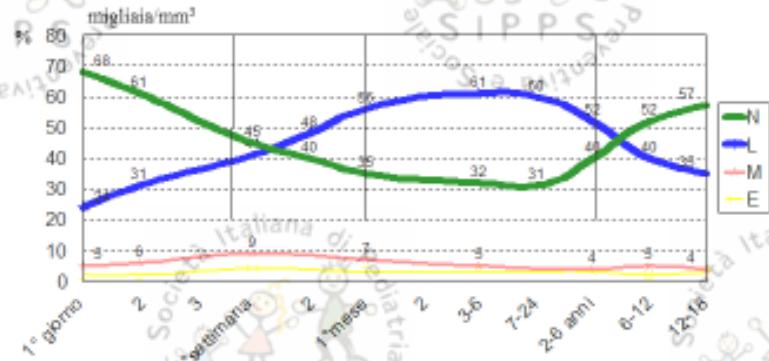
Esami di 1° livello

- emocromo (conta differenziale!)
- IgG, IgA, IgM



Quando?

- infezioni severe o sostenute da patogeni inusuali
- particolare ricorrenza di infezioni



Come escludere una immunodeficienza?

Se il quadro clinico è limitato a IRR, **sono necessari e sufficienti due accertamenti di laboratorio** per escludere una Immunodeficienza Primitiva come causa delle IRR:

- es. emocromocitometrico
- IgG, IgA, IgM

II Congresso Nazionale di Pediatria On Line
Sirmione, 23-25 Marzo 2006

Accertamenti di I e II livello
in Immunologia Pediatrica

Luigi D. Notarangelo
Clinica Pediatrica Università di Brescia

Luigi D. Notarangelo II Congresso Naz. Pediatria on Line 2006

Il sospetto clinico: i 10 segni di allarme della Jeffrey Modell Foundation

Tabella 1. I "10 Warning Signs" della Jeffrey Modell Foundation

1.	<i>Più di 4 otiti in un anno</i>
2.	<i>Più di 2 sinusiti in un anno</i>
3.	<i>Più di 2 mesi di antibiotici in un anno</i>
4.	<i>Due polmoniti in un anno</i>
5.	<i>Bambino con ritardo di crescita o sottopeso</i>
6.	<i>Ascessi ricorrenti della cute o degli organi interni</i>
7.	<i>Candidiasi orale o cutanea persistente</i>
8.	<i>Necessità di terapia antibiotica per via endovenosa per eradicare un'infezione</i>
9.	<i>Più di 2 infezioni gravi in un anno</i>
10.	<i>Familiarità per immunodeficienza primitiva</i>

ANAMNESI FAMILIARE

Bisogna indagare soprattutto i decessi

- in età pediatrica per cause non spiegate
- in età pediatrica per cause infettive

INFEZIONI

- maggiore frequenza
- maggiore durata
- maggiore gravità
- germi atipici

GUIDA PRATICA

LE IMMUNODEFICIENZE
NELL'AMBULATORIO
DEL PEDIATRA

Ideazione e cura:
Michele Fiore

Supervisione tecnico-scientifica:
Marzia Duse



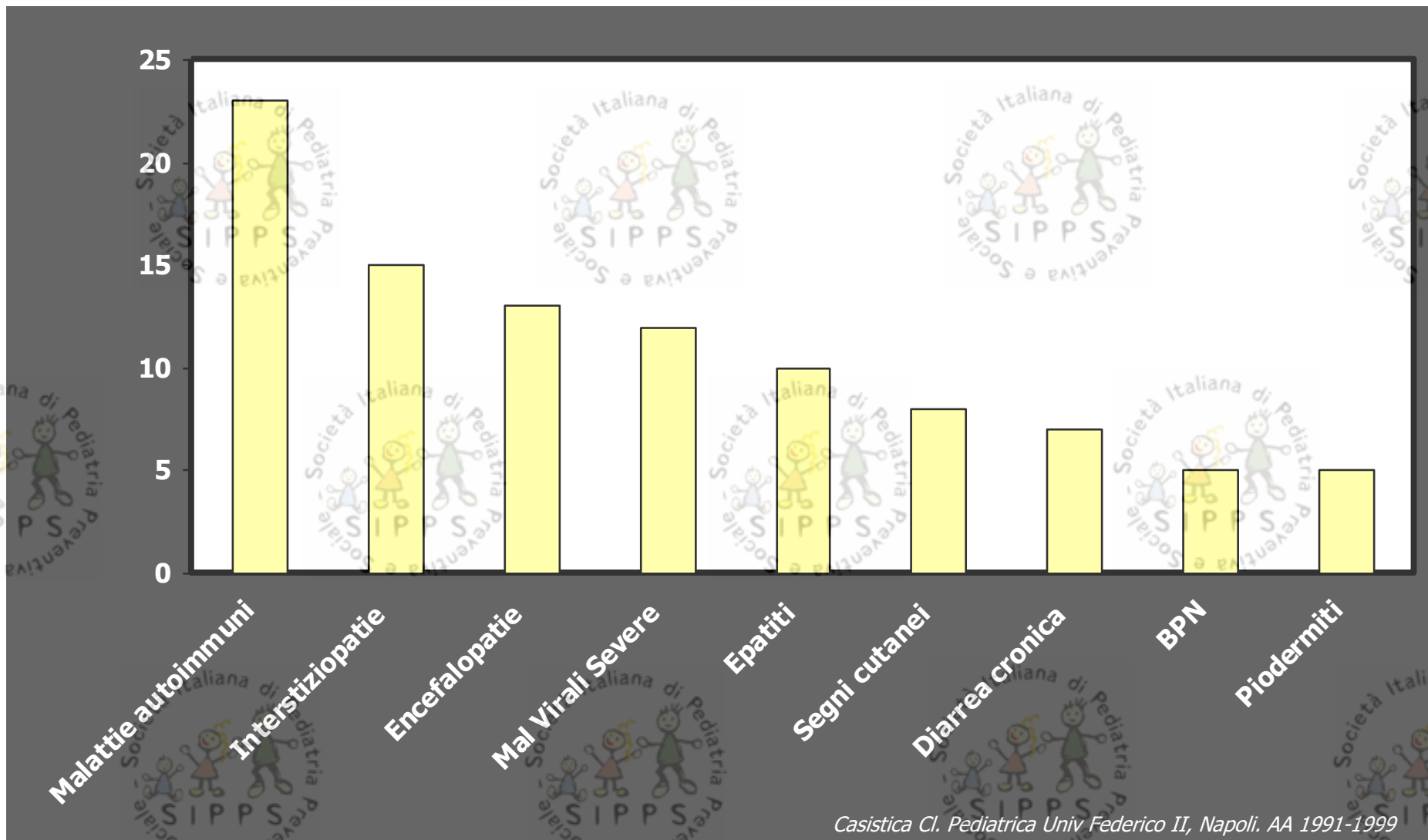
Il sospetto clinico: i 10 segni di allarme della Jeffrey Model Foundation

Tuttavia, sebbene i criteri della JMF siano stati molto utili soprattutto per l'identificazione dei difetti anticorpali, con il passare degli anni hanno mostrato di avere bassa sensibilità e specificità per il riconoscimento di alcune forme di IDP, quali per esempio le IDP da difetti combinati o dell'immunità innata.² D'altro canto questo non sorprende, visto il gran numero di nuove immunodeficienze caratterizzate da una grande eterogeneità clinica.⁴ Infatti, se è vero che le infezioni rappresentano la principale manifestazione clinica di esordio in età pediatrica, tuttavia non è rara la presentazione di una condizione di IDP con patologie gastrointestinali, come la diarrea cronica con o senza malassorbimento, oppure con manifestazioni cutanee o patologie autoimmuni, non riconducibili ad altra causa nota. O, ancora, un singolo episodio di infezione invasiva, il ricorrere di infezioni causate dallo stesso germe possono costituire la presentazione di una IDP severa. Tali condizioni non sono considerate nell'elenco dei segnali di allarme.



... **ma** ... c'è sempre un "***ma***" in immunologia

Cosa mi porto a casa





Cosa mi porto a casa



KEYPOINTS

- A oggi sono note circa 300 IDP, di cui sono noti, nella gran parte, i meccanismi molecolari.
- Pochi esami, cosiddetti di primo livello (emocromo, dosaggio delle Ig e degli anticorpi specifici), consentono al pediatra di identificare le IDP più frequenti.
- Il dosaggio delle immunoglobuline, ed eventualmente degli anticorpi specifici, consente l'identificazione delle immunodeficienze umorali, che sono le più frequenti.
- La normalità degli esami di I livello non consente di escludere una IDP non convenzionale e, soprattutto, una IDP da difetto funzionale.



Cosa mi porto a casa



KEYPOINTS

- Nei bambini le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) sono la più comune presentazione di esordio delle immunodeficienze primitive (IDP).
- Tra le sedi "inusuali" di infezione vanno segnalate la cute, le infezioni a carico dell'osso e le linfadeniti.
- La mancata crescita o il ritardo di crescita sono sintomi frequentissimi in tutte le IDP: il pediatra deve valutare le abitudini alimentari del bambino con immunodeficienza e le problematiche di crescita, valutare l'intake nutrizionale e l'eventuale invio del bambino a un Centro specialistico per un corretto intervento dietetico e un adeguato follow-up.
- Le immunodeficienze primitive possono avere nel loro corredo sintomatologico manifestazioni di autoimmunità.
- L'autoimmunità può essere considerata una forma di immunodeficienza.
- Il rischio complessivo di sviluppare un tumore nei pazienti affetti da immunodeficienza primitiva è maggiore rispetto alla popolazione generale ed è stimato tra il 4 e il 25%.
- La diarrea cronica e le manifestazioni gastrointestinali in genere costituiscono la seconda causa più frequente di manifestazione delle IDP dopo quelle respiratorie e sono state riportate in una percentuale variabile tra il 5 e il 50% dei pazienti con tipi differenti di IDP.



Cosa mi porto a casa



KEYPOINTS

- Alcune delle indagini catalogate come di secondo livello sono, in realtà, a “cavallo” tra primo e secondo livello e, a seconda del sospetto diagnostico, età, segni e sintomi, possono essere indicate sia in prima battuta sia nelle più fini definizioni del secondo livello.
- La determinazione dei titoli anticorpali specifici verso antigeni vaccinali o frutto di esposizione naturale rappresenta un’indagine di estrema importanza. Le indicazioni per un primo livello sono tuttavia veramente limitate, nonostante l’esame non necessiti di particolari expertise e possa essere richiesto presso i laboratori della maggior parte degli ospedali.
- La diagnostica definita di “secondo livello” prevede la valutazione delle diverse sottopopolazioni linfocitarie, e l’esecuzione di test volti allo studio della funzionalità (non del numero) delle varie serie cellulari del sistema immune.
- I test funzionali sono in genere molto sofisticati e svolti da laboratori dedicati che, sulla base dei risultati, suggeriscono eventualmente la necessità di ricorrere a indagini molecolari e/o genetiche che appartengono al “terzo livello”.

Grazie per l'attenzione

