

Iter diagnostico per le immunodeficienze primitive

La diagnosi di immunodeficienza primitiva (PID) può risultare molto complessa e, nell'ambito di queste "malattie rare" non è poi così infrequente trovarsi di fronte a casi di PID isolati e/ o mai riportati in letteratura. Per questo motivo può essere utile un iter diagnostico da utilizzare davanti ad un sospetto di immunodeficienza primitiva.

Nella tabella sono riassunti i sintomi che normalmente ci inducono a sospettare una PID.

SINTOMI INFETTIVI	SINTOMI GENERALI PRINCIPALI
<ul style="list-style-type: none">- infezioni ricorrenti delle alte vie aeree > 6-10/anno- >4 infezioni batteriche documentate/anno- infezioni gravi batteriche ricorrenti (meningiti, osteomieliti, artriti)- infezioni causate da agenti inusuali o opportunistiche/ infezioni in siti inusuali- infezioni croniche o recidivanti- infezioni da patogeni comuni dell'infanzia ma di eccezionale gravità;-necessità di terapia antibiotica multipla, prolungata e/o intravenosa;- bronchiectasie- asma difficilmente trattabile, steroide-dipendente- complicanze gravi dopo vaccinazione con microrganismi vivi attenuati attenuate (es. BCG)	<ul style="list-style-type: none">-Ritardo / arresto di crescita-Diarrea Cronica /malassorbimento Anamnesi familiare positiva-Genitori consanguinei

SINTOMI ASSOCIATI

- | | |
|---|---|
| 1. eczema | 7. microcefalia |
| 2. fotosensibilità | 8. alterazioni scheletriche |
| 3. parziale albinismo | 9. crescita ritardata o anormale |
| 4. vasculiti e teleangiectasie | 10. atassia |
| 5. ritardo del distacco cordone ombelicale
(> 4 settimane) | 11. tumori (linfomi) |
| 6. dismorfismo | 12. Fenomeni autoimmuni |
| | 13. citopenie (anemia, trombocitopenia,
neutropenia) |

Le indagini da eseguire nel sospetto di un'immunodeficienza variano a seconda della sintomatologia di esordio.

Indagini di primo livello

- **Emocromo con formula**

- **Immunoglobuline sieriche** : un dosaggio di IgG, IgA e IgM, comparato ai valori per età, dovrebbe essere effettuato in tutti i pazienti con sospetta PID, essendo i difetti anticorpali le forme di PID più comuni. Va considerato che un' ipogammaglobulinemia in un bambino sotto i 2 anni può rientrare in una condizione transitoria che regredisce spontaneamente quando la produzione anticorpale del bambino diviene adeguata, definita Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia.

N.B. valori differiscono se dosaggio Ig effettuato in nefelometria (tabelle utilizzate VN di riferimento) e turbidimetria attualmente utilizzata in molti laboratori

Indagini di secondo livello

- **Sottoclassi IgG** : identifica alcune forme di difetto immunitario specifico. Il dosaggio va eseguito in bambini al di sopra dei 2 anni di età con infezioni ricorrenti.

- **Dosaggio anticorpale specifico** : La determinazione di titoli anticorpali specifici prima e dopo 3-4 settimane dalla vaccinazione è un'utile indagine funzionale per valutare la capacità di produrre un'adeguata risposta anticorpale nel paziente. Comunemente si valuta la risposta anticorpale contro il tetano e lo pneumococco.

- **Autoanticorpi**: in particolare nei difetti umorali, come deficit di IgA e CVID, caratterizzate da particolare frequenza di fenomeni autoimmuni, può essere necessario effettuare controlli del pannello autoanticorpale.

- **Sottopopolazioni linfocitarie** : l'analisi quantitativa al citofluorimetro delle varie sottopopolazioni linfocitarie è la metodica più diffusamente impiegata per quantificare in termini numerici la distribuzione delle varie sottopopolazioni linfocitarie (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16-56), il loro stato di attivazione prima e dopo stimolo (CD38, CD25, CD69, CD40L, HLA-DR) e le popolazioni naive e memoria T e B (CD45RO, CD45RA, CD27). Ulteriori indagini più specifiche verranno richieste a seconda del sospetto di PID .

- **Blastigenesi o test di linfoproliferazione** : permette lo studio in vitro della capacità delle cellule linfocitarie del sangue periferico di proliferare in risposta ad antigeni (risposta specifica) o mitogeni (stimolo non specifico) su richiesta dell'immunologo.

- **Attività complementare** : il dosaggio dei fattori specifici C3, C4 e CH50 è quello più frequentemente disponibile e può svelare alterazioni della cascata complementare e permettere una prima approssimativa distinzione tra difetti della via classica e della via alternativa. Un difetto della funzionalità del Complemento dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti affetti da angioedema ricorrente, malattie autoimmuni, nefrite cronica, infezioni ricorrenti da piogeni, o ancora in un secondo episodio di sepsi a qualsiasi età esso si presenti.

- **Test biochimici** : da effettuare nel sospetto di un difetto qualitativo dell'immunità innata. Tra questi il test al nitro blue tetrazolium (NBT test) è un test colorimetrico qualitativo e semiquantitativo che valuta l'efficacia del burst ossidativo da parte dei fagociti; la Citofluorimetria a flusso con diidrorodamina 123 (DHR) è invece un test di tipo quantitativo utilizzato per evidenziare la produzione di superossido e basato sull'utilizzo della diidrorodamina 123 come substrato fluorescente rivelatore dell'attività ossidasica. Ambedue i test risultano alterati nella CGD.

Indagini di terzo livello

- **Analisi molecolare** : consente di analizzare la presenza di una mutazione in un gene candidato, generalmente in tempi brevi se il gene è noto.

L'identificazione del difetto genetico responsabile permette di effettuare una diagnosi definitiva e soprattutto di fornire alla famiglia un adeguato counseling genetico.