

N

NUMERI

Nuovi approcci alla diagnostica delle patologie con immunodeficienza primitiva

Giuseppe Luzi

NEL 2013 SU J. CLIN. IMMUNOLOGY VIENE PUBBLICATO UN LAVORO MOLTO INTERESSANTE:
IL NUMERO CHE DEVE FARCI RIFLETTERE È 6.000.000

Secondo le stime di quanto pubblicato su J Clin Immunology [2013; 33: 1 - 7] - Primary Immunodeficiency Disease worldwide: more common than generally thought di A. Bousfiha et al. circa sei milioni di persone possono avere IDP in tutto il mondo. In Europa si stimano **638.000 casi**. In Africa **902.63**.

Gli autori, tra i quali ricordiamo uno dei più importanti immunologi contemporanei francesi, Jean-Laurent Casanova, concludono inoltre che le IDP, certo a maggior prevalenza in età pediatrica, sono fortemente sottorappresentate per gli adulti nei vari registri analizzati.

Negli anni Settanta del XX secolo comparvero i primi registri nazionali sulle immunodeficienze congenite. Si realizzava il “passaggio” dagli studi in vitro alle implicazioni cliniche in vivo, con nuove diagnosi e un migliore inquadramento di patologie altrimenti di difficile interpretazione patogenetica. Per un approccio essenziale alla diagnosi delle Immunodeficienze Primitive (IDP) si deve tener distinto l’insieme di queste malattie dalle forme secondarie (Immuno-

deficienze Secondarie, IDS), che si instaurano in soggetti altrimenti sani (il prototipo è l’infezione da HIV, ma lo spettro è molto più ampio).

Le IDP sono state originalmente descritte come difetti di risposta a vari microrganismi patogeni. In particolare, sotto il profilo clinico, malattie infettive ricorrenti o di particolare gravità possono essere un valido indizio per sospettare un difetto della risposta immunitaria.



Storicamente le conoscenze derivate dallo studio delle IDP sono state fondamentali per una più approfondita conoscenza della risposta immunitaria in generale e per una comprensione delle patologie autoimmunitarie. Egualmente rilevante l'insieme dei progressi mirati a definire la risposta immunitaria in corso di crescita neoplastica.

I progressi sono stati sostanzialmente due: da un lato la descrizione delle componenti della risposta immunitaria, dall'altro la correlazione tra difetto della risposta immunitaria e le conseguenze cliniche (in particolare nell'ambito delle patologie infettive). Un esempio molto brillante, anche per la metodologia usata, ci porta ai primi anni Cinquanta dello scorso secolo, quando Ogden Bruton descrisse l'agammaglobulinemia (poi definita agammaglobulinemia di Bruton) e migliorò sensibilmente le nostre conoscenze sul ruolo degli anticorpi nelle difese immunitarie.

In buona sostanza i progressi, a carattere esponenziale, relativi alla conoscenza delle diverse componenti che regolano la risposta immunitaria hanno permesso di associare al difetto di ogni modalità "effettrice" una o più alterazioni genetiche. Vediamo meglio questo aspetto.

Migliorare le conoscenze

In prima approssimazione le IDP erano viste come difetti "generali" di una risposta immunitaria variamente alterata, con inquadramenti un po' "rigidi", dovuti a conoscenze parziali che si andavano gradualmente ampliando e che ricevevano volta per volta vari aggiustamenti.

Da una semplice impostazione basata su conoscen-

ze limitate si è arrivati piuttosto velocemente all'introduzione del concetto di disregolazione immunitaria. Nell'ambito delle IDP il concetto di "deficit immunitario" si estendeva in tal modo a quello più ampio, ma anche di più difficile inquadramento di "errore o anomalia genetica del sistema immunitario". L'esempio più immediato di questa visione lo fornisce una patologia nota come Immunodeficienza Comune Variabile. Immunodeficit descritto negli adulti, nel quale la ridotta difesa verso infezioni si accompagna a manifestazioni di autoimmunità e al maggior rischio di crescita neoplastica.

Con l'estendersi delle disponibilità tecniche e con i sistemi di relazioni via internet è oggi possibile arrivare a una diagnosi di IDP geneticamente inquadrata, ma resta aperto il problema del "sospetto" diagnostico, cioè del meccanismo che deve aiutare il medico (immunologo e non-immunologo) a iniziare il percorso che può arrivare alla diagnosi corretta.

D'altro canto, anche in ambito medico, quando si parla di immunodeficienza ancora oggi l'attenzione è essenzialmente rivolta alle IDS. Queste infatti sono più frequenti delle IDP e dipendono da fattori noti: per esempio l'infezione da HIV, le terapie immunosoppressive, o sindromi conseguenti a malnutrizione (pensiamo ai paesi economicamente depressi). Quindi per molti medici quando ci si riferisce a IDP si finisce con il pensare a malattie rare o comunque di ambito super-specialistico. A questo punto però bisogna intendersi, e ci aiutano alcuni numeri. E vedremo che tale limite concettuale può essere superato.

Secondo le stime di questo lavoro circa sei milioni di persone possono avere IDP in tutto il mondo. In Eu-

J Clin Immunol (2013) 33:1-7
DOI 10.1007/s10875-012-9751-7

ORIGINAL RESEARCH

Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought

Ahmed Aziz Bousfiha • Leila Jeddane • Fatima Ailal •
Ibtihal Benhsaien • Nizar Mahlaoui •
Jean-Laurent Casanova • Laurent Abel

ropa si stimano 638.000 casi. In Africa 902.631. Gli autori, tra i quali ricordiamo uno dei più importanti immunologi contemporanei francesi, Jean-Laurent Casanova, concludono inoltre che le IDP, certo a maggior prevalenza in età pediatrica, sono fortemente sottorappresentate per gli adulti nei vari registri analizzati. Naturalmente si tratta di stime ma i parametri hanno una buona specificità e forniscono indicazioni importanti.

Quale messaggio per ogni medico?

Se valutiamo i parametri che possono indirizzare verso una diagnosi di IDP possiamo tener presente uno schema come quello che segue e che è basato su dieci punti critici.

Gestire le IDP non è compito facile. Bisogna considerare la difficoltà della diagnosi, che in troppi casi è spesso tardiva rispetto alla comparsa dei sintomi, dobbiamo avere un punto di riferimento “efficace” sul territorio (ruolo della rete): è necessaria una sorveglianza attenta che oltre a favorire il decorso clinico assume anche un risvolto economico non indifferente (sia per la persona malata, che può continuare per quanto possibile il proprio lavoro o proseguire, per esempio, la frequenza scolastica, sia per la comunità - numero dei

ricoveri, impiego di farmaci costosi, degenze spesso inevitabilmente lunghe).



I nuovi approcci

Se il problema clinico è nel “sospetto” di IDP è evidente che una diagnosi così complessa e geneticamente definita non può essere alla portata di tutti i centri di analisi. In un recente lavoro degli esperti su IDP viene riportato il gruppo delle IDP note allo stato dell’arte nella data di pubblicazione.

IDP non convenzionali:

un altro insegnamento della Natura.

Il punto di riferimento per la valutazione delle IDP “non convenzionali” è lo scienziato J.L. Casanova, i

	I “10 WARMING SING” DELLA JEFFREY MODELL FOUNDATION	ADULTI
1	Più di 4 otiti in un anno	Più di 4 otiti in un anno
2	Più di 2 sinusiti in un anno	Più di 2 sinusiti in un anno, in assenza di allergie
3	Più di 2 mesi di antibiotici in un anno	Una polmonite all’anno per più di un anno
4	Due polmoniti in un anno	Diarrea cronica, con perdita di peso
5	Bambino con ritardo di crescita o sottopeso	Infezioni virali ricorrenti (raffreddore, herpes, verruche, condiloma)
6	Ascessi ricorrenti della cute o degli organi interni	Necessità di terapia antibiotica endovenosa per guarire
7	Candidosi orale o cutanea persistente	Ascessi ricorrenti e profondi a carico della pelle o di organi interni
8	Necessità di terapia antibiotica per via endovenosa per eradicare un’infezione	Mughetto o infezione fungina persistente sulla pelle o altrove
9	Più di 2 infezioni gravi in un anno	Infezioni da batteri normalmente innocui
10	Familiarità per immunodeficienza primitiva	Storia familiare di PID

CHI VEDE IL MALATO CON SOSPETTO DEFICIT DELL'IMMUNITÀ?

PEDIATRA	DERMATOLOGO
OTORINOLARINGOIATRA	BRONCOPNEUMOLOGO
INFETTIVOLOGO	REUMATOLOGO
GASTROENTEROLOGO	MEDICO INTERNISTA
IMMUNOLOGO CLINICO	MEDICO DI FAMIGLIA

cui lavori hanno dato un contributo rilevante in questo settore dell'Immunologia. In buona sostanza di cosa si tratta? È una revisione importante della genetica delle malattie infettive. La visione prevalente nella genetica umana delle malattie infettive in IDP ha postulato che forme "convenzionali" si caratterizzano secondo lo schema "un gene, molte infezioni".

Le comuni malattie infettive sono associate con eredità poligenica esprimendo numerosi geni di suscettibilità secondo l'assunto "una infezione, più geni". Nella definizione delle varianti non convenzionali le IDP monogeniche predispongono il soggetto a una prevalente tipologia di infezione secondo lo schema "un gene, un'infezione".

Quali le conclusioni?

1. le IDP vanno inquadrare come fenomeni disregolatori nei quali oltre alla maggiore suscettibilità alle malattie infettive, si osserva un maggior rischio delle malattie autoimmuni e dei tumori;
2. le IDP, un tempo definite come malattie rare, ora vanno considerate statisticamente più comuni di quanto si riteneva in passato (forme "convenzionali" e "non convenzionali");
3. la precocità della diagnosi evita danni anatomici al malato e può avere, per molti pazienti, un vero significato salvavita;
4. il counseling genetico dei familiari ha un valore importante per comprendere i rischi della trasmis-

J Clin Immunol (2015) 35:727-738
DOI 10.1007/s10875-015-0198-5

ORIGINAL RESEARCH

The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies

Aziz Bousfiha¹ • Leila Jeddane¹ • Waleed Al-Herz^{2,3} • Fatima Ailal¹ • Jean-Laurent Casanova^{4,5,6,7,8} • Talal Chatila⁹ • Mary Ellen Conley⁴ • Charlotte Cunningham-Rundles¹⁰ • Amos Etzioni¹¹ • Jose Luis Franco¹² • H. Bobby Gaspar¹³ • Steven M. Holland¹⁴ • Christoph Klein¹⁵ • Shigeaki Nonoyama¹⁶ • Hans D. Ochs¹⁷ • Eric Oksenhendler^{18,19} • Capucine Picard^{5,20} • Jennifer M. Puck²¹ • Kathleen E. Sullivan²² • Mimi L. K. Tang^{23,24,25}

sione e la caratterizzazione funzionale del danno biologico.

Gli aspetti pratici e le difficoltà diagnostiche

I medici in generale ma anche gli specialisti delle IDP sono spesso sollecitati dalle circostanze cliniche a prendere decisioni in non ottimali condizioni, in circostanze difficili, sotto stress e soprattutto senza informazioni complete.

È quindi necessario avere una consapevolezza in real time dei grandi progressi che si realizzano in questo settore, con la disponibilità di nuove informazioni e di nuovi approcci diagnostici e terapeutici. Nel settore delle IDP è soprattutto difficile, per il frequente sovrapporsi dei sintomi, avere in tempi brevi un inquadramento diagnostico corretto e si ha il conseguente pericolo di gravi ritardi diagnostici. Vari autori si sono occupati del problema e sono stati proposti sistemi di aggiornamento on line ai quali afferire per

tentare di risolvere i complessi problemi di diagnostica differenziale.

Registri, sistemi di database, sistemi esperti, biobanche forniscono oggi un network di conoscenze alle quali afferire per migliorare l'approccio alla diagnosi e identificare anche nuove forme di patologia da deficit immunitario.

La struttura di questo network si basa su:

- Risorse generali disponibili nella letteratura
- Classificazioni e loro evoluzione
- Disponibilità di laboratori di genetica e di nuovi test di diagnostica
- Ruolo di registri internazionali delle IDP
- Disponibilità per diagnosi genetiche e approccio nello studio di alterazioni genetiche candidate a nuove diagnosi di IPD
- Sistemi di supporto decisionale ■

