

Il difetto selettivo di IgA: evoluzione clinico-laboratoristica nei bambini sintomatici

Moschese V, Chini L, Graziani S, et al.

Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children

Eur J Pediatr 2019;178:51–60

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di Enrico Valletta

Il difetto selettivo di IgA è l'immunodeficit primitivo più frequente nell'infanzia e può predisporre allo sviluppo di patologie infettive, allergiche e autoimmuni. Uno studio multicentrico osservazionale ha descritto le modificazioni cliniche e laboratoristiche in un gruppo di 80 bambini sintomatici seguiti per un periodo medio di 5 anni.

Selective IgA deficiency: clinical and laboratoristic follow up in symptomatic children

Selective IgA deficiency is the most common primary immunodeficiency disease in infancy which can predispose to infectious, allergic and autoimmune complications. An observational, multicentric study described clinical and laboratoristic modifications in a group of 80 symptomatic children followed up for a mean period of 5 years.

Background

Il difetto selettivo di IgA (DSIGA) è il più frequente (1:300-700) disturbo primitivo dell'immunità e si definisce "totale" se il livello delle IgA sieriche è < 7 mg/dl in bambini di età ≥ 4 anni e "parziale" se il livello delle IgA è <2DS per l'età [1]. Il 10-35% dei bambini con DSIGA mostra un'aumentata frequenza di infezioni (respiratorie, urinarie e gastrointestinali), malattie allergiche e patologie autoimmuni. Nel corso degli anni è stata segnalata la possibile insorgenza di patologie neoplastiche come il carcinoma gastrico e sindromi linfoproliferative. La maggior parte dei bambini con DSIGA ha una prognosi favorevole e talora i livelli di IgA possono normalizzarsi. Nel 5% dei casi il DSIGA può evolvere verso una forma più impegnativa di immunodeficienza comune variabile.

Scopi

Valutare il follow-up e gli outcome clinici nei pazienti con DSIGA parziale o totale afferenti a tre centri italiani di immunologia pediatrica.

Metodi

Sono stati valutati 103 bambini con DSIGA dei quali 53 avevano un difetto totale (DSIGAt) e 50 un difetto parziale (DSIGAp) di IgA. Ogni 6-12 mesi sono stati raccolti i dati clinici ed immunologici per un tempo di follow-up medio di 5 anni. In 56 pazienti è stata ricercata la mutazione del gene TNFRSF13B già segnalata, oltre che nel DSIGA, anche nell'immunodeficienza comune variabile e nella ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia.

Risultati

I bambini con DSIGA avevano nel 19% dei casi una storia familiare di immunodeficit primitivo (un DSIGA nel 90% dei casi), nel 46% una familiarità per allergia e nel 30% per malattie autoimmuni (per lo più tiroidite e celiachia). Eventi infettivi interessavano l'83% dei bambini (infezioni respiratorie nel 95% dei casi, gastrointestinali nel 19% con particolare riguardo alla *Giardia lamblia*); il 38% era allergico e il 13% aveva malattie autoimmuni. Tutto questo senza alcuna differenza significativa tra chi aveva un difetto totale o parziale. Una mutazione del gene TNFRSF13B è stata identificata nel 13% dei soggetti con DSIGAt e nel 29% di quelli con DSIGAp. Ottanta bambini hanno avuto un follow-up (media = 5 anni) clinico e laboratoristico. Il 25% dei bambini con DSIGAt è diventato progressivamente DSIGAp e il 9% ha raggiunto spontaneamente livelli normali di IgA. Nel gruppo dei DSIGAp, il 19% è gradualmente evoluto verso un difetto totale e il 33% ha raggiunto la normalizzazione dei livelli di IgA. I DSIGAp hanno una maggiore probabilità di raggiungere la normalità delle IgA rispetto ai DSIGAt (33% vs 9%, p=0.01) all'età media di 9 anni. Complessivamente, i livelli di normalità delle IgA sono stati raggiunti nel 20% dei bambini (Figura). Le infezioni respiratorie e gastrointestinali erano analogamente presenti in oltre la metà dei soggetti con DSIGAt (53%) e DSIGAp (64%) e la normalizzazione dei livelli di IgA ha determinato una significativa riduzione del rischio infettivo. I due gruppi di bambini hanno mostrato una comparabile frequenza di patologie allergiche e autoimmuni.

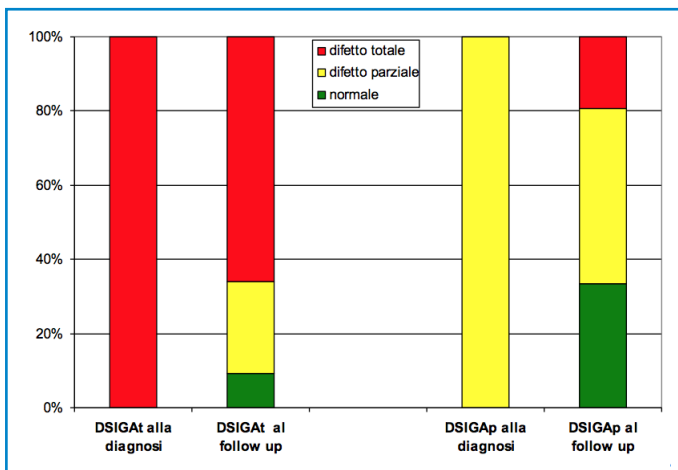
Conclusioni

I dati di questo studio segnalano l'opportunità di un follow-up prolungato non solo per i bambini con difetto totale di IgA, ma anche per quelli con un deficit parziale. I due gruppi di bambini, infatti, sembrano non differire significativamente non solo per la ricorrenza di manifestazioni infettive, ma anche per la concomitante presenza di malattie allergiche o autoimmuni la cui frequenza appare crescere negli adulti con DSIGA. In circa un quinto dei bambini osservati i livelli di IgA si sono normalizzati nel corso degli anni, ma altrettanti bambini sono evoluti da una condizione di difetto parziale ad una situazione di difetto totale di IgA.

Commento

Questo lavoro, pur nella semplicità osservazionale del disegno e in una certa indeterminatezza quali-quantitativa degli outcome clinici, ha il pregio didattico di riproporre all'attenzione uno

Figura. Evoluzione del difetto di IgA nel corso del follow-up



dei difetti immunologici più frequenti nel bambino, in grado di favorire una più elevata ricorrenza di patologie infettive, allergiche e immunomediate, con un andamento nel tempo variabile e non sempre prevedibile. La sensazione di fondo - tutto sommato corretta e confermata negli anni - di una sostanziale benignità di questo immunodeficit, non deve farci dimenticare l'opportunità di un follow-up, non necessariamente serrato, ma comunque attento ai possibili aspetti evolutivi. La memoria è andata subito ad un analogo (e per me "storico") articolo del gruppo di immunologi pediatri di Pavia e Brescia che oltre 30 anni fa avevano descritto l'evoluzione clinica e sierologica del difetto di IgA in un gruppo di 80 bambini (40 DSIGAt e 40 DSIGAp) [2]. Nella loro esperienza, il 50% dei bambini con DSIGAp normalizzava i livelli di IgA all'età media di 14 anni, mentre nessuno dei pazienti con difetto totale raggiungeva i livelli di normalità dopo un follow-up medio di 4 anni (range 1.5-9 anni). Anche la frequenza delle infezioni respiratorie e gastrointestinali non sembrava diversa nei due gruppi, tranne che per le polmoniti che erano più frequenti nei bambini con DSIGAt (30% vs 10%). Interessante il dato dell'assenza di IgA salivari in tutti i soggetti con difetto sierologico totale, mentre in quelli con difetto parziale le IgA salivari erano sempre rinvenibili seppure in concentrazioni variabili. Rispetto a questo studio del 1986, il lavoro di Moschese e coll. fa intravedere una maggiore variabilità nel tempo dei livelli delle IgA sieriche. In un terzo dei casi il difetto totale può evolvere verso un difetto parziale o addirittura normalizzare il livello delle IgA, mentre i DSIGAp possono rimanere tali (46%), normalizzare (33%), ma anche evolvere verso un difetto totale (19%). Ancora parziali e in attesa di ulteriore approfondimento sono le informazioni sugli aspetti genetici sottostanti il DSIGA. Nel box che segue sono raccolti alcuni dei principali aspetti clinici che caratterizzano il difetto selettivo di IgA [3-4].

Box

Le IgA sono prevalentemente presenti nel siero come sottoclasse IgA1 e nelle secrezioni come sottoclasse IgA2. Il DSIGA si definisce totale (t) se il livello delle IgA sieriche è <7 mg/dl all'età di 4 anni, parziale (p) se il livello è <2DS per l'età, in presenza di normali livelli di IgM e IgG, normale risposta IgG alle vaccinazioni in assenza di altre cause di ipogammaglobulinemia o anomalie dei linfociti T. I soggetti con DSIGA possono essere del tutto asintomatici o presentare una maggiore ricorrenza di infezioni respiratorie e gastrointestinali, allergie, autoimmunità e possono essere a rischio di evoluzione verso un'immunodeficienza comune variabile. La frequenza del difetto è differente nelle diverse etnie e stimabile da 1:150 nella penisola Araba a 1:1000 in Brasile. Molti casi asintomatici restano verosimilmente non diagnosticati. La patogenesi non è del tutto nota e molto probabilmente eterogenea e legata ad un difetto intrinseco nella maturazione dei linfociti B, ad anomalie della linea T o del complesso delle citochine. Il substrato genetico può essere monogenico in associazione a svariate mutazioni in geni regolatori della risposta immune, ma si ritrova anche in sindromi cromosomiche legate ai cromosomi 4, 8, 10, 17, 18, 21 e 22. Clinicamente, le infezioni respiratorie (finanche allo sviluppo di bronchiectasie) sono la prima manifestazione nel 40-90% dei pazienti sintomatici, sostenute da batteri extracellulari capsulati (*Haemophilus*, *Streptococcus*) soprattutto se il difetto di IgA si associa ad un deficit di sottoclassi IgG (prevalentemente IgG2 e IgG3). In questi pazienti l'incremento compensatorio dei linfociti B - IgM positivi a livello delle mucose non è in grado di sopperire efficacemente al difetto di IgA. In alcuni pazienti con DSIGA è possibile siano presenti residui livelli di IgA secretorie sufficienti a conferire protezione nei confronti delle comuni infezioni. Sempre a livello delle secrezioni, le IgA hanno anche il compito di proteggere dal contatto con gli allergeni e la loro mancanza potrebbe essere responsabile di un'aumentata frequenza di patologie allergiche osservata da diversi autori. Il 5-30% dei pazienti sviluppa una patologia autoimmune, tra cui la celiachia, la tiroidite, il LES, l'artrite reumatoide, il diabete tipo 1. Nei soggetti con DSIGA, la possibile presenza di anticorpi anti-IgA consiglia molta prudenza nel caso si transfondano emocomponenti che contengono tracce di IgA. A livello gastrointestinale è riportato un incremento di 10-15 volte del rischio di celiachia e una particolare suscettibilità all'infestazione da *Giardia lamblia*. Non c'è uno specifico trattamento per il DSIGA, se non la prevenzione e il trattamento delle forme infettive e immuno-allergiche associate e delle loro complicanze. In alcuni casi, come abbiamo visto, il difetto può risolversi spontaneamente o evolvere sfavorevolmente verso un immunodeficit più complesso. L'incremento del rischio di neoplasie, se pure esiste, non sembra essere elevato.

1. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010;30:10-16
2. Plebani A, Ugazio AG, Monafò V, et al. Clinical heterogeneity and reversibility of selective immunoglobulin A deficiency in 80 children. *Lancet* 1986;327:829-31
3. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, et al. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. *Scand J Immunol* 2017;85:3-12
4. Carlier FM, Sibille Y, Pilette C. The epithelial barrier and immunoglobulin A system in allergy. *Clin Exp Allergy* 2016;46:1372-88

Per corrispondenza
enrico.valletta@auslromagna.it