

Coinvolgimento neuropsichiatrico nelle immunodeficienze primitive (IEI): spunti pratici per il pediatra

Piercarlo Salari

Pediatra e divulgatore medico scientifico – Milano



Il sistema nervoso centrale (SNC), a lungo considerato un organo “immuno-privilegiato”, è oggi riconosciuto come un organo “immuno-sorvegliato”, in quanto dotato di una propria rete immunitaria residente (microglia, astrociti, sistema glinfatico) e in comunicazione attiva con il sistema immunitario periferico. Questo nuovo assetto concettuale impone di **ripensare il ruolo del sistema immunitario anche nei disturbi neurologici**, in particolare nei bambini con errori congeniti dell’immunità (IEI). Gli **IEI** rappresentano un gruppo di malattie rare e comportano spesso il coinvolgimento di più organi e sistemi a seguito sia di alterazioni genetiche specifiche, sia di infezioni, autoimmunità o altri meccanismi che possono coinvolgere anche il SNC, come dimostra il fatto che in un quinto dei casi vengono riscontrate delle manifestazioni neurologiche e neuropsichiatriche.

Uno studio osservazionale nazionale

Al fine di una caratterizzazione più precisa relativamente all'impatto epidemiologico e clinico, presso il Centro della Rete di Riferimento Europea per le Malattie Immunologiche Rare (ERN-RITA) dell'Università Federico II di Napoli è stato condotto uno **studio osservazionale** prospettico su 410 pazienti seguiti dal 2015 al 2025 con diagnosi confermata di IEI, come da classificazione IUIS 2024 (*International Union of Immunological Societies*; SCID, CID, deficit anticorpali, immunodisregolazione, difetti dei fagociti e deficit dell'immunità intrinseca e innata), di cui 209 pediatrici e 153 di sesso maschile. I criteri di reclutamento prevedevano l'esclusione dei soggetti con deficit di IgA e con deficit isolati minori. Dall'indagine, presentata all'80° Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria svoltosi a Napoli, è emerso che **il 43% della coorte reclutata (178 pazienti) presentava segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale** suddivisi in:

- sintomi neurologici (25%);
- disordini del neurosviluppo (30%);
- manifestazioni psichiatriche (13%).

Gli eventi infettivi si sono presentati nel 3,5% della coorte e, in particolare, nei pazienti con difetti dell'immunità innata e immunodeficienza severa o completa. La presenza di segni/sintomi neurologici (più frequentemente cefalea, atassia, disordini del movimento ed epilessia) è stata riscontrata in almeno il 50% dei pazienti con deficit dell'immunità innata o SCID, mentre quella di manifestazioni psichiatriche nel 31% dei soggetti con immunodeficienza combinata.

Un dato interessante (disponibile per 85 pazienti) è che la comparsa dei segni neurologici era stata precedente o contemporanea alla diagnosi di IEI rispettivamente nel 49% e nel 25% dei casi: questo evidenzia **l'importanza di considerare una possibile immunodeficienza anche di fronte a un apparente "disturbo neurologico isolato"**. In altri termini, è bene sottolineare che un evento neurologico inizialmente attribuito a una causa neoplastica o a una fenomenologia infiammatoria idiopatica – e trattato di conseguenza, per esempio con radioterapia o cortisone – potrebbe essere invece correlato a un IEI. Va altresì rilevato che i sintomi neurologici, a eccezione della paralisi, sono risultati maggiormente presenti nei pazienti che non avevano avuto un episodio infettivo.

Dalle manifestazioni psichiatriche all'impatto sulla qualità di vita

Le manifestazioni psichiatriche sono state identificate nel 13% dei pazienti. Disturbi dell'umore, ansia, disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) e sintomi dello spettro autistico sono particolarmente frequenti nei pazienti con sindrome di Di George (microdelezione 22q11.2). Rispetto ad altre casistiche internazionali i dati dello studio appaiono inferiori, probabilmente per una valutazione più rigorosa e specifica, ma evidenze recenti segnalano che fenotipi neuropsichiatrici possono essere presenti in oltre il 40% dei pazienti con IEI e che sono **spesso sottodiagnosticati** senza una valutazione psicologica sistematica.

Applicando il *Neuro-IEI Burden score*, un sistema di valutazione dell'impatto clinico non ancora validato, è emerso che i pazienti con coinvolgimento neurologico raggiungevano un punteggio medio di 4/8, equivalente a un **impatto moderato sulla qualità della vita**.

Considerazioni conclusive

Il coinvolgimento neurologico e neuropsichiatrico nelle immunodeficienze primitive è molto più frequente di quanto comunemente percepito e può precedere la diagnosi. Per il pediatra di famiglia è essenziale **mantenere un alto indice di sospetto**, in particolare in presenza di segni neurologici "atipici" o disturbi dello sviluppo isolati. Egli, infatti, è in una posizione privilegiata per individuare precocemente questi pazienti, soprattutto in presenza di segni neurologici o psichiatrici isolati e apparentemente inspiegabili. Si possono pertanto formulare queste raccomandazioni:

1. Sospettare un IEI:

- di fronte a epilessia, atassia o regressione psicomotoria atipica;
- nei disturbi dello spettro autistico non familiari o con comorbidità infettive;
- in presenza di una storia di infezioni ricorrenti, anche lievi.

2. Avviare uno screening immunologico di primo livello:

- dosaggio di Ig sieriche, sottoclassi IgG, IgE totali, linfociti T/B/NK;
- eventualmente approfondire con test genetico se indicato.

3. Inviare precocemente un paziente sospetto a centri specialistici di immunologia pediatrica e neurologia.

4. Monitorare la qualità della vita del paziente e della famiglia, attivando percorsi psicologici e riabilitativi.

Riferimenti bibliografici

- Kurup D, FitzPatrick AM, Badura A, et al. Bridging the gap: neurodevelopmental disorder risks in inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2024;24:472-478. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000001036>
- Wallin L, Gillberg C, Fernell E, et al. Neurodevelopmental and other psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome from childhood to adult age: Prospective longitudinal study of 100 individuals. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2023;193:172-182. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32052>
- Kose H, Karali Z, Bodur M, et al. Neurological involvement in patients with primary immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2024;52:85-92. <https://doi.org/10.15586/aei.v52i1.961>

© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

www.pacinimedicina.it/update_pediatra/

Pubblicato nel mese di settembre 2025

rif. 55281