

Questionario ECM FAD
disponibile dal 3 agosto
al 20 dicembre 2022 su:
www.siaip.it

I Disordini Atopici Primari: come riconoscerli e come intervenire

Primary Atopic Disorders: how to recognize them and intervene

Enrica Calzoni¹, Riccardo Castagnoli², Giuliana Giardino³,
Stefania Corrente⁴, Lucia Leonardi⁵, Bianca Cinicola⁵, Silvia Federici⁶,
Stefano Volpi⁷, Francesco La Torre⁸, Annarosa Soresina⁹,
Vassilios Lougaris⁹, Caterina Cancrini¹⁰, Fabio Cardinale⁸

¹ Division of Pediatric Allergy, Immunology and Rheumatology, Columbia University, New York, USA; ² Dipartimento di Pediatria, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia; ³ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; ⁵ Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Università Sapienza, Roma; ⁶ Divisione di Reumatologia, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁷ Centro per le Malattie Autoinfiammatorie e le Immunodeficienze, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Università degli Studi di Genova, Genova; ⁸ UOC di Pediatria a indirizzo Immuno-Reumatologico e Allergo-Pneumologico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Università di Bari; ⁹ Clinica Pediatrica, ASST-Spedali Civili di Brescia, Brescia; ¹⁰ Dipartimento di Pediatria, Divisione di Malattie Immunologiche e Infettive, Unità di Ricerca di Immunodeficienze Primitive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

CORRISPONDENZA

Fabio Cardinale

fabiocardinale@libero.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Calzoni E, Castagnoli R, Giardino G, et al. I Disordini Atopici Primari: come riconoscerli e come intervenire. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(02):I-XVI. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-8>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

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>

RIASSUNTO

In tutto il mondo, viene stimato che circa il 20% dei bambini soffra di dermatite atopica e la prevalenza totale dell'atopia interessa circa il 30% della popolazione. Per questo motivo e in questa fascia di età, lesioni eczematose cutanee variabilmente associate ad altre comorbidità, elevati livelli di immunoglobuline E (IgE) sieriche e/o ipereosinofilia rappresentano un riscontro abbastanza comune. Gli errori congeniti dell'immunità (*Inborn Errors of Immunity*, IEI) rappresentano disordini causati da mutazioni in geni coinvolti nei meccanismi immunitari e di immunoregolazione. Quando esordiscono in un contesto di dermatite atopica, la diagnosi di IEI può risultare difficile portando a drammatiche conseguenze nel trattamento e nella prognosi del paziente. Questo articolo si propone di offrire un approccio pratico alla diagnosi e al trattamento degli IEI con fenotipo atopico. Verranno pertanto presi in esame i principali disordini monogenici con presentazione atopica severa, le loro possibili diagnosi differenziali e i campanelli di allarme utili a favorire il sospetto della presenza di una di queste condizioni.

PAROLE CHIAVE: allergia, disordini atopici primari, genetica, errori congeniti dell'immunità, immunodeficienze congenite, fenotipi atopici, pediatria

SUMMARY

Approximately 20% of children worldwide suffer of atopic dermatitis and 30% of some atopic disease. In this population, skin eczematous lesions, often as-

sociated with other comorbidities, elevated Immunoglobulin E (IgE) in serum and/or hyperosinofilia are therefore a frequent finding in clinical practice. Inborn Errors of Immunity (IEI) are a heterogeneous group of genetic disorders caused by mutations in genes that take part in immunological pathways and immunoregulatory processes. When IEI present in a context of atopic dermatitis, diagnosis can be challenging, the treatment difficult and the outcome can be poor. This article is intended to offer to physicians a practical approach in the diagnosis and treatment of IEI with atopic phenotype. Known monogenic disorders of the immune system with atopic presentation, as well as their possible differential diagnosis along with red flags that raise clinical suspicion for the presence of these conditions will be discussed.

KEY WORDS: allergy, primary atopic disorders, genetics, inborn errors of immunity, primary immunodeficiency, atopic phenotypes, pediatrics

Introduzione

Gli errori congeniti dell'immunità (*Inborn Errors of Immunity*, IEI), in precedenza definiti immunodeficienze primitive (*Primary Immunodeficiencies*, PID), rappresentano un gruppo eterogeneo di disordini dovuti a mutazioni in geni implicati nelle difese immunitarie verso i patogeni e nei processi di immunoregolazione. Queste condizioni, espressioni di una sottostante disregolazione immunitaria, sono caratterizzate clinicamente da una combinazione variabile di infezioni ricorrenti, autoimmunità, linfoproliferazione, atopia e tumori. La classificazione più recente proposta dall'*International Union of Immunological Societies* (IUIS), organo accademico che si occupa di organizzare in categorie e riportare i nuovi IEI pubblicati in letteratura, include in totale 430 IEI. Di questi, 65 difetti genetici sono stati identificati e caratterizzati solamente negli ultimi due anni^{1,2}. In tutto il mondo si stima che circa il 20% dei bambini soffra di dermatite atopica³. Per questo motivo e in questa fascia di età, lesioni cutanee eczematose associate al riscontro di elevati livelli di Immunoglobuline E (IgE) nel siero possono rappresentare un comune riscontro nella pratica clinica quotidiana. Clinicamente, la dermatite atopica si presenta come una condizione di infiammazione cronica cutanea pruriginosa a carattere eczematoso. I pazienti presentano spesso una anamnesi familiare e personale positiva per allergopatie di vario tipo, quali asma, rinite allergica, allergia alimentare e/o elevati valori di IgE nel sangue. La patogenesi della dermatite atopica è multifattoriale e associata a uno sbilanciamento delle sottopopolazioni linfocitarie T in senso Th2 con aumentata produzione di citochine di tipo 2 (Interleuchina-4, -5, -13, -31), unita a una difettiva funzione della barriera cutanea. Anche alcuni IEI possono esordire con lesioni cutanee eczematose, IgE elevate ed eosinofilia (le più note storicamente essendo rappresentate dalle sindromi da Iper-IgE – HIES –, dalla sindrome di Wiskott-Aldrich – WAS – e dalla sindrome di Omenn) ed è interes-

sante notare come sempre più frequentemente vengano riportate evidenze scientifiche che suggeriscono come comuni sintomi allergici possano, in alcuni casi, essere l'unica (o la prevalente) espressione di una sottostante immunodeficienza e/o di una condizione di disregolazione immunitaria⁴. Il pronto riconoscimento di un IEI nel contesto di un fenotipo allergico è quindi cruciale per assicurare una diagnosi appropriata e un trattamento terapeutico mirato volto a modulare, quando possibile, il meccanismo fisiopatologico sottostante e trattare il paziente attraverso *target therapies*. Senza dubbio, in questo scenario, la gestione del paziente e l'esito clinico possono risultare profondamente diversi da quelli riportati nelle patologie allergiche convenzionali⁵.

Fenotipi atopici come manifestazioni cliniche di IEI

Grazie alle complesse interazioni tra attivazione e spegnimento, il sistema immunitario lavora attraverso un delicato equilibrio tra il ruolo fondamentale di protezione dell'organismo dalle infezioni, quello di ritorno allo stato di omeostasi dopo attivazione e quello di discriminazione del "self" dal "non-self" per garantire l'eliminazione del patogeno con minime ripercussioni sull'organismo stesso. In questo contesto, la patologia allergica, definita come reazione di ipersensibilità immuno-mediata, rappresenta una risposta esagerata o non programmata del sistema immunitario contro specifici antigeni "non-self", anche chiamati allergeni⁶⁻⁸. Le più comuni manifestazioni allergiche includono l'eczema, la rinite allergica, l'asma e l'allergia alimentare. Comuni esami di laboratorio volti a investigare le malattie allergiche spesso dimostrano un aumento delle IgE ed eosinofilia. Le IgE e gli eosinofili svolgono un ruolo fondamentale nella patogenesi delle malattie atopiche, ma anche nella difesa immunitaria contro le comuni infezioni da parassiti. Nei soggetti non atopici, i livelli sierici delle IgE sono solita-

mente bassi (0-200 IU/mL), ma è importante considerare che questi variano a seconda dell'età e della etnia^{9,10} e che i valori sono molto dispersi nella popolazione generale. Nei pazienti atopici invece, i livelli di IgE specifiche o totali sono significativamente elevati (potendo raggiungere livelli di 1.000-10.000 IU/mL). La dermatite atopica, spesso, esordisce nei bambini dai tre mesi di età presentandosi con un eczema essudativo del volto che può anche estendersi a tutto l'ambito corporeo nei casi più gravi. Nei bambini di età scolare, invece, la dermatite atopica colpisce prevalentemente le pieghe ante-cubitale e poplitea, e le lesioni eczematose sono tendenzialmente secche e lichenificate. La diagnosi di dermatite atopica è squisitamente clinica¹¹. Storicamente i criteri maggiori includono prurito, età precoce all'esordio, carattere cronico o ricorrente, anamnesi positiva o storia familiare positiva per atopìa e distribuzione cutanea tipica a carico delle pieghe degli arti. I criteri minori includono xerosi della cute, dermatografismo bianco, aumento delle IgE sieriche e suscettibilità alle infezioni cutanee (impetigine da *Staphylococcus aureus*, eczema erpetico da *Herpes Virus Simplex*, pitiriasi alba da *Malessezia furfur*)^{12,13}. In molti casi, specie nelle forme più severe, i bambini sviluppano una sensibilizzazione verso alcuni alimenti e ad allergeni respiratori (c.d. marcia allergica).

Anche alcune IEI possono esordire con sintomi allergici, i quali, in certi casi, dominano interamente la presentazione clinica, determinando facilmente un erroneo inquadramento diagnostico di generica allergopatia. In particolare, in alcuni IEI si riscontra classicamente la presenza della triade aumento delle IgE, eosinofilia ed eczema, risultando variabilmente associati ad altre comorbidità o potendo manifestarsi nel contesto di quadri sindromici. In alcuni casi di IEI invece l'unico o il principale sintomo è rappresentato dall'allergia^{4,14,15}. Il fatto che queste malattie siano caratterizzate da una penetranza variabile suggerisce che interazioni tra geni o tra geni e fattori ambientali possano modulare il fenotipo clinico. Tra questi fattori ambientali di suscettibilità figurano la dieta, il microbioma dell'epidermide, all'interfaccia dell'organismo con il mondo esterno, la presenza e l'estensione di infezioni e situazioni di stress psicologico¹⁶. Nell'ultima decade, l'evoluzione e la maggiore accessibilità delle tecnologie *high-throughput* di sequenziamento genico in combinazione con il miglioramento nella interpretazione dei dati genomici hanno determinato un aumento esponenziale dei casi riportati in letteratura di fenotipi atopici sempre più complessi, come anche del numero di nuovi geni associati a IEI. Inoltre, è

ormai chiaro che diversi tipi di mutazioni (perdita di funzione, *loss of function*, LOF; aumento di funzione, *gain of function*, GOF, tra molte) dello stesso gene possono determinare presentazioni cliniche differenti o persino diversi livelli di attività di una stessa proteina (mutazioni ipomorfiche o ipermorfiche) causando una ampia variabilità di presentazione fenotipica⁸. Proprio in questo contesto, Milner et al. hanno proposto l'espressione "Disordini Atopici Primari", *Primary Atopic Disorders*, per definire questo gruppo di disordini monogenici con predominante fenotipo infiammatorio/allergico^{16,17}. Le principali vie biologiche implicate nella patogenesi dell'atopia comprendono difetti nella cascata di segnalazione del recettore dei linfociti T (TCR) e B (BCR), nella segnalazione citochinica, nella funzione della barriera epiteliale, nella biologia dei mastociti, e altre vie ancora non bene identificate¹⁸.

Lo studio del tipo di alterazione genetica e della sua conseguente manifestazione biologica è di prezioso ausilio nello scoprire i percorsi fondamentali della biologia del sistema immunitario umano e della patogenesi dell'atopia, aprendo al tempo stesso nuove strade diagnostiche e terapeutiche sia per i pazienti con IEI, sia per quelli con malattie allergiche comuni¹⁹. Inoltre, il corretto studio e inquadramento diagnostico di queste condizioni svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo di terapie personalizzate aprendo la strada a una medicina di precisione (*targeted therapies, personalized medicine*)⁵.

Classificazione e descrizione di IEI a fenotipo allergico

Nell'ambito degli IEI con fenotipo allergico, sulla base della manifestazione clinica prevalente e dei dati di laboratorio, i principali disordini possono essere classificati in sei principali categorie (schematizzate in Tab. I):

- Sindromi da Iper-IgE (*Hyper-IgE Syndromes*, HIES);
- anomalie della barriera cutanea;
- Sindrome di Omenn (OS);
- Sindrome di Wiskott-Aldrich (*Wiskott-Aldrich Syndrome*, WAS) e le sindromi simil-WAS;
- Sindrome legata all'X da immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia (*Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked*, IPEX) e le Sindromi simil-IPEX;
- CBM-patie da mutazioni di geni appartenenti al CBM complex (*Caspase Recruitment Domain*, CARD) proteins-B-Cell CLL/Lymphoma 10 (BCL10)-MALT1 paracaspase (*MALT1*).

Tabella I. Classificazione e principali caratteristiche degli IEI a fenotipo allergico.

Meccanismo patogenetico	Malattia	Gene e modalità di trasmissione	Caratteristiche principali	Campanelli di allarme
Sindromi da Iper-IgE	AD-HIES	<i>STAT3</i> , AD LOF	Eczema, ascessi cutanei freddi ricorrenti, pneumatoceci, CMC, aumentate IgE sieriche, eosinofilia	Precoci manifestazioni cutanee (entro i 3 mesi di vita), CMC resistente al trattamento, ridotte cellule T e B della memoria
	Deficit di IL-6 signal transducer	<i>IL6ST</i> , AR o AD LOF	Eczema, infezioni cutanee e polmonari ricorrenti, difetti di sviluppo neurologico	Eczema severo, infezioni ricorrenti, malformazioni scheletriche
	Deficit di <i>ZNF341</i>	<i>ZNF341</i> , AR	AD-HIES	AD-HIES
	Deficit del recettore dell'IL-6	<i>IL6R</i> , AR	AD-HIES senza anomalie del tessuto scheletrico	AD-HIES, infezioni piogeniche ricorrenti
	Deficit di <i>DOCK8</i>	<i>DOCK8</i> , AR	Eczema e allergie severe, immunodeficienza combinata, autoimmunità, neoplasie	Eczema severo associato a disseminate verruche, infezioni cutanee e sinopolmonari gravi
	Deficit di ERBIN	<i>ERBB2IP</i> , AD LOF	Eczema, esofagite eosinofila, anomalie del tessuto connettivo e scheletrico (AD-STAT3)	Anomalie del tessuto connettivo e scheletrico
	Sindrome di Loey-Dietz	<i>TGFBR1</i> e <i>TGFBR2</i> , AD	Allergie, sindrome simil-Marfan, infezioni respiratorie ricorrenti	Anomalie del tessuto connettivo e scheletrico
	Deficit di <i>PGM3</i>	<i>PGM3</i> , AR	Severa atopia, displasia scheletrica, immunodeficienza, difetti di sviluppo neurologico	Presentazione sindromica complessa associata ad atopia
	Deficit di <i>TYK2</i>	<i>TYK2</i> , AR	Dermatite, infezioni da batteri intracellulari e virus	Aumentata suscettibilità a infezioni tipiche
Anomalie della barriera cutanea	Sindrome di Comel-Netherton	<i>SPINK5</i> , AR	Ictiosi congenita, trichorrexia invaginata, infezioni ricorrenti, enteropatia, atopia	Ictiosi congenita
	Ictiosi Vulgare	<i>FLG</i> , AR	DA, aumentate IgE, cute secca e pruriginosa	Manifestazioni cutanee severe
	SAM, sindrome desquamazione cutanea infiammatoria	<i>CDSN</i> , <i>DSP</i> , <i>DSG1</i> , varie	Severa DA, allergie, iper IgE	Presentazione sindromica
Sindrome di Omenn	Diverse entità patologiche	<i>RAG1/2</i> , <i>ARTEMIS</i> , <i>DNA Ligase IV</i> , <i>IL-2Rg</i> , <i>ZAP70</i> , <i>EXTL3</i> , AR/XL	Eritrodermia, CID, linfadenopatia	Immunodeficienza con eritrodermia o rash eczematoso
WAS e simil-WAS	WAS, XLT, neutropenia congenita isolata X-linked	<i>WAS</i> , XL	Eczema severo, trombocitopenia con ridotto MVP, manifestazioni autoimmuni, infezioni ricorrenti, diarrea ematica	Eczema associato a difetti piastrinici e infezioni ricorrenti
	Deficit di WIP	<i>WIPF1</i> , AR	Eczema variabilmente associato a difetto piastrinico, infezioni ricorrenti	WAS
	Deficit di <i>ARPC1B</i>	<i>ARPC1B</i> , AR	Dermatite, lieve trombocitopenia, infezioni ricorrenti, autoimmunità	WAS

Tabella I. *Segue.*

Meccanismo patogenetico	Malattia	Gene e modalità di trasmissione	Caratteristiche principali	Campanelli di allarme
IPEX e simil-IPEX	IPEX	<i>FOXP3</i> , XL	Enteropatia autoimmune, manifestazioni autoimmuni (DM, tiroidite, anemia emolitica), elevate IgE e IgA, dermatite, infezioni ricorrenti severe	Comparsa precoce di autoimmunità multiorgano con dermatite severa
	Deficit di <i>CD25</i>	<i>IL2RA</i> , AR	IPEX, infezioni croniche virali, batteriche, fungine	IPEX
	Deficit di <i>STAT5b</i>	<i>STAT5B</i> , AR/AD	Nanismo GH-insensibile, eczema, dismorfismo, autoimmunità	IPEX, dismorfismo, nanismo
	Deficit di <i>ITCH</i>	<i>ITCH</i> , AR	Difetto di crescita, autoimmunità, dismorfismo facciale, ritardo di sviluppo neurologico	Autoimmunità, dismorfismo facciale
CBM-patie	CADINS	<i>CARD11</i> , AD	Atopia, infezioni del tratto respiratorio, infezioni virali cutanee, iper IgE, eosinofilia	Atopia severa associata ad aumentata suscettibilità alle infezioni e disregolazione immunitaria
	Deficit di <i>CARD14</i>	<i>CARD14</i> , AD	Atopia, infezioni virali e batteriche cutanee e respiratorie ricorrenti	CARD11
	Deficit di <i>MALT1</i>	<i>MALT1</i> , AR	Infezioni cutanee, respiratorie e del tratto gastrointestinale ricorrenti, difetto di crescita, malattia infiammatoria gastrointestinale	Infezioni ricorrenti e malattia infiammatoria gastrointestinale

STAT3, Signal Transducer and Activation of Transcription 3; CMC, Candidiasi Mucocutanea Cronica; AD, Autosomica Dominante; LOF, Loss Of Function; *IL6ST*, IL6 signal transducer; *ZNF341*, Zinc Finger 341; AR, Autosomica Recessiva; IL-6, Interleuchina 6; *DOCK8*, Dedicator of Cytokines 8 protein; ERBIN, Proteina ERBB2-interacting; *TGFBR1/2*, Recettore del Transforming Growth Factor Beta; *PGM3*, Phosphoglucomutase 3; *TYK2*, Tirosina chinasi 2; *SPINK5*, Serine Protease Inhibitor gene Kazal-type 5; *FLG*, Filaggrina; DA, Dermatite Atopica; SAM, sindrome con dermatite cutanea severa, allergie multiple e dispendio metabolico; *CDSN*, corneodesmosina; *DSP*, desmoplachina; *DSG1*, Desmogleina-1; *RAG1/2*, Recombination Activating Gene 1/2; *IL-2Rg*, Recettore gamma dell'interleuchina-2; *ZAP70*, Zeta Chain of T Cell Receptor Associated Protein Kinase 70; *EXTL3*, Exostosin Like Glycosyltransferase 3; XL, X-linked; CID, Immunodeficienza Combinata; WAS, Sindrome di Wiskott-Aldrich; XLT, Trombocitopenia X-linked; MPV, Volume Piastrinico Medio; WIP, WAS/WASL-interacting protein; *ARPC1B*, Proteina actin-related complex 1B; IPEX, Sindrome legata all'X da immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia; *FOXP3*, forkhead box P3; DM, Diabete Mellito; *IL2RA*, recettore alpha dell'interleuchina-2; *STAT5B*, Signal Transducer and Activator of Transcription 5B; GH, Growth Hormon; *ITCH*, Itchy E3 Ubiquitin Protein Ligase; CBM, Complesso Caspase Recruitment Domain (CARD) proteins-B-cell CLL/lymphoma 10 (BCL10)-MALT1 paracaspase (MALT1); CADINS, *CARD11* Associated Atopy with Dominant Interference of NF-kB Signaling; *CARD14*, Caspase Recruitment Domain-containing protein 14; *MALT1*, Mucosa-associated Lymphoid Tissue lymphoma translocation 1 gene.

Sindromi da Iper-IgE (Hyper-IgE syndromes, HIES)

Numerosi disordini monogenici del sistema immunitario si associano a un aumento delle IgE sieriche.

Storicamente, la prima HIES descritta è stata inizialmente chiamata sindrome di Job (*Job syndrome*) ed in seguito rinominata Sindrome Autosomica Dominante da Iper-IgE (*Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome*, AD-HIES) quando, nel 2007, in questi pazienti vennero identificate mutazioni dominanti negative nel gene

STAT3 (*Signal Transducer and Activation of Transcription 3*) come causative di malattia²⁰⁻²². La presentazione clinica della *STAT3*-HIES è caratterizzata da eczema severo e ascessi cutanei freddi, ovvero privi di segnali flogistici (*tumor, rubor, calor, dolor e functio laesa*) (Fig. 1), polmoniti ricorrenti che causano formazione di bronchiectasie e pneumatoceli, e anomalie dello scheletro assiale e del connettivo con fragilità ossea, scoliosi e ritenzione dei denti decidui^{23,24}. Altre manifestazioni riportate in letteratura includono una aumentata incidenza di linfomi



Figura 1. Ascesso cutaneo freddo della palpebra superiore in un paziente con STAT3-HIES (da Castagnoli et al., The World Allergy Organization, 2021, mod.).

(Hodgkin e non-Hodgkin), aneurismi e difetti vascolari delle arterie di medio calibro, in particolare cardiache, reflusso gastroesofageo ed esofagite eosinofila ²⁵⁻²⁷. I *National Institutes of Health* (NIH, Bethesda, USA) hanno validato un sistema per supportare i clinici nel riconoscimento della AD-HIES, il quale associa a una breve lista di segni e sintomi caratteristici della STAT3-HIES un punteggio da 1 a 10 (Tab. II). A seconda del punteggio finale il sospetto di HIES viene confermato o escluso ²⁸. Riscontri laboratoristici tipici di questa entità patologica sono elevate IgE nel sangue (quasi sempre > 2.000 IU/mL), ipereosinofilia, ridotte cellule T e B della memoria e una conta estremamente bassa di cellule Th17. È interessante notare che, nonostante i livelli delle restanti immunoglobuline siano solitamente normali, la risposta anticorpale specifica contro i patogeni può essere ridotta e spesso i prick test e le IgE specifiche risultano negativi e le manifestazioni allergiche sono rare o assenti ²⁹. A differenza della dermatite atopica, le manifestazioni cutanee nella AD-HIES compaiono molto precocemente, spesso già dalla nascita o comunque entro i primi tre mesi di vita e sono caratterizzate da un ispessimento peculiare della cute del volto, associato a fissurazioni retroauricolari e quadri gravi di follicolite nelle zone

ascellari e inguinali, uniti alla possibile presenza di candidiasi mucocutanea cronica (*Chronic Mucocutaneous Candidiasis*, CMC) ³⁰. Sotto il profilo terapeutico il ruolo del trapianto di midollo allogenico in questi pazienti è ancora di utilità controverso. Il cardine della terapia invece in molti pazienti è rappresentato dalla profilassi anti-stafilococcica e anti-fungina volta a ridurre il rischio di infezioni polmonari e cutanee, che si possono sovrapporre al rash eczematoso ³¹.

Successivamente alla scoperta e descrizione della AD-HIES, sono state riportate altre condizioni patologiche che interferiscono con la medesima via biologica di trasmissione del segnale (*STAT3*). Tra queste, mutazioni ipomorfiche e autosomiche dominanti della glicoproteina 130 (gp130) codificata dal gene *Interleukin 6 Signal Transducer (IL6ST)* che fa parte dei recettori per Interleuchina-6, -11, -27 ³²⁻³⁴, mutazioni bialleliche del gene *Zinc Finger 341 (ZNF341)*, un fattore di trascrizione che regola l'attività di *STAT3*, e mutazioni bialleliche del recettore dell'Interleuchina 6 (*IL6R*) ³⁵. Il fenotipo clinico di queste entità patologiche presenta diversi aspetti in comune con AD-HIES e include anomalie del tessuto connettivo e scheletrico, dismorfismi faciali, scoliosi, ipermobilità delle articolazioni e ritenzione dei denti decidui. Infezioni virali e severe allergie non rappresentano una componente predominante delle malattie dell'asse *STAT3/gp130/ZNF341/IL6R*.

Anche l'immunodeficienza autosomica recessiva combinata da deficit di *DOCK8 (Dedicator of Cytokines 8 protein)* appartiene al capitolo delle HIES. Questo IEI è di fatto una immunodeficienza combinata con diverse manifestazioni cliniche in comune con STAT3-HIES, tra cui la presenza di eczema (Fig. 2), malformazioni vascolari, in questo caso con interessamento prevalentemente cerebrale, elevati valori di IgE, infezioni polmonari ed eosinofilia. Le due patologie differiscono per la presenza, nell'immunodeficienza combinata da deficit di *DOCK8*, di una aumentata suscettibilità alle infezioni virali cutanee tra cui il Papilloma Virus umano (HPV) causa di manifestazioni gravi e spesso molto diffuse, mollusco contagioso (Poxvirus) ed *Herpes Virus Simplex* (HSV) disseminato, di una maggiore incidenza di manifestazioni allergiche (dermatite atopica, allergie alimentari, asma, esofagite eosinofila) e di un aumentato rischio di tumori secondari alle infezioni virali (carcinoma a cellule squamose associato ad HPV) o puramente di linfoma a cellule T rapidamente progressivo. In questa patologia, non si riscontrano disordini del tessuto connettivo e scheletrico, né pneumatoceli e bronchiectasie. L'unica opzione terapeutica e definitivamente curativa

Tabella II. Sistema di scoring per individui con HIES.

	Punti									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10
Presentazione clinica										
IgE sieriche IU/mL (valore più alto)	< 200	< 500			< 1.000				< 2.000	> 2.000
Ascessi cutanei	No		1-2		3-4				> 4	
Polmoniti (episodi)	No		1		2		3		> 3	
Anomalie del parenchima polmonare	No						Bronchiectasie		Pneumatoceli	
Ritenzione dei denti decidui	No	1	2		3				> 3	
Scoliosi, curvatura massima	< 10 [^]		< 14 [^]		< 20 [^]				> 20 [^]	
Fratture con trauma minimo	No				1-2				> 2	
Eosinofili cells/uL (valore più alto)	< 700			< 800			> 800			
Facies caratteristica	No		Lieve			Sì				
Anomalie della linea mediana	No					Sì				
Rash neonatale	No				Sì					
Eczema (allo stadio più grave)	No	Lieve	Mod.		Severo					
Infezioni del tratto respiratorio (per anno)	1-2	3	4-6		> 6					
Candidiasi	No	Orale	Ungueale		Sistemica					
Altre infezioni severe	no				Severe					
Infezioni fatali	no				si					
Iperestensibilità	no				si					
Linfoma	no				si					
Aumentata larghezza del ponte nasale	< 1 SD	< 2 SD		> 2 SD						
Palato alto	no		si							
Correzione per la giovane età	> 5 aa			2-5 aa		1-2 aa		< 1 aa		

Aa: anni; Mod.: moderato.



Figura 2. Eczema severo e diffuso in un paziente con immunodeficienza combinata da deficit di *DOCK8* (da Castagnoli et al., The World Allergy Organization, 2021, mod.).

è rappresentata dal trapianto di midollo osseo, del tutto mandatorio in una patologia rapidamente progressiva e a prognosi spesso infausta³⁶⁻³⁸.

STAT3 è anche coinvolto in altre vie di segnale, tra cui quelle implicate nella regolazione del *Transforming Growth Factor Beta* (*TGF-β*) e fortemente dipendente dall'integrità del gene *ERBB2IP*, codificante la proteina ERBB2-interacting (ERBIN). La perdita di funzione (*Loss Of Function*, LOF) e difetto in ERBIN determinano una patologia con elevate IgE, infezioni respiratorie ricorrenti, esofagite eosinofila, ipermobilità delle articolazione e anomalie vascolari³⁹. Questi pazienti non mostrano difetti nelle cellule T e B di memoria, diversamente dai pazienti AD-HIES, e non presentano suscettibilità a infezioni fungine. La stessa via molecolare è coinvolta nella sindrome di Loeys-Dietz (legata a mutazioni autosomiche dominanti nel recettore del *TGF-β*) che si presenta

con una sindrome simil-Marfan, con aneurismi dell'aorta toracica associata a manifestazione allergiche come eczema, allergia alimentare, asma, rinite allergica ed eosinofilia gastrointestinale⁴⁰.

Della famiglia delle HIES fa anche parte il deficit di Phosphoglucomutase 3 (*PGM3*), un disordine della glicosilazione con una fisiopatologia non ancora ben definita, associato a valori molto elevati di IgE, atopia severa, infezioni virali gravi soprattutto respiratorie, autoimmunità e manifestazioni sindromiche, come displasia dello scheletro e ritardo dello sviluppo neurologico dovuti a alterata mielinizzazione con difetto motorio e intellettuale⁴¹.

Infine, anche i pazienti con difetti nel gene Tirosina chinasi 2 (*TYK2*), precedentemente inseriti nel gruppo delle HIES⁴⁹, si caratterizzano per una aumentata suscettibilità ad alcuni patogeni (micobatteri e HSV) e sono solo variabilmente associati a fenotipi da HIES ed elevazione delle IgE nel siero⁴².

Anomalie della barriera cutanea

Anche patologie associate a difetti della barriera cutanea possono associarsi a un riscontro di IgE molto elevate. Tra queste, la sindrome di Comel-Netherton, o sindrome da ittiosi congenita causata da mutazioni autosomiche recessive nel gene *SPINK5* che codifica per un inibitore della proteasi (Serine Protease Inhibitor gene Kazal-type 5). Le giunzioni intercellulari presenti nello strato più basale dell'epitelio vengono degradate in maniera estremamente controllata per consentire il normale turnover cellulare garantito dalla desquamazione cutanea. Le proteasi della famiglia delle Callicreine sono considerate gli enzimi responsabili di questa attività fisiologica e la proteina codificata dal gene *SPINK5* ne è il principale regolatore. Mutazioni di questo gene determinano una sregolazione dell'attività enzimatica con destabilizzazione del complesso desmosomico⁴³⁻⁴⁵. La patologia si presenta con ictiosi, *trichorrhexis* invaginata (capelli a bamboo), infezioni batteriche ricorrenti, enteropatia, ridotta risposta ai vaccini e manifestazioni atopiche di varia natura. Altri difetti della barriera cutanea includono l'ictiosi vulgare, causata da mutazioni nulle nel gene della Filaggrina (*FLG*). Nell'epidermide, la proteina pro-Filaggrina viene interessata da un processo proteolitico durante la normale desquamazione della cute e contribuisce all'integrità della barriera cutanea oltre che alla sua normale idratazione. I livelli di questa proteina cutanea sono selettivamente ridotti in pazienti con dermatite atopica, fatto che suggerisce un ruolo centrale di questa proteina nella patogenesi dell'atopia. L'ictiosi vulgare si presenta con

una condizione di aumentate IgE sieriche, allergie e una cute estremamente secca e pruriginosa ⁴⁶. I desmosomi formano complessi di proteine cutanee giunzionali indispensabili per mantenere l'integrità di barriera contro lo stress meccanico. Mutazioni nei geni codificanti tre proteine desmosomiche della cute umana (corneodesmosina, *CDSN*, desmoplachina, *DSP*, desmogleina-1, *DSG1*), determinanti una alterazione della formazione del complesso desmosomico o nella sua associazione con i filamenti di cheratina, sono state riscontrate in patologie con severa dermatite atopica, allergie ed elevate IgE e classificate come sindrome con dermatite cutanea severa, allergie multiple e dispendio metabolico (SAM) ^{47,48} e sindrome con desquamazione cutanea infiammatoria dovuta a mutazioni nel gene della corneodesmosina (*CDSN*) ⁴⁹.

Sindrome di Omenn

La sindrome di Omenn, riportata per la prima volta nel 1965, è stata inizialmente associata a mutazioni ipomorfiche nei geni Recombination Activating Gene 1, 2 (*RAG1*, 2) ⁵²⁻⁵⁴ con conseguente espansione di una popolazione di linfociti Th2 oligoclonali, implicati nella diatesi allergica, in un contesto di eczema severo, eritrodermia, diarrea cronica e difetto di crescita con aumentata suscettibilità nei confronti di infezioni virali e fungine. La presentazione di immunodeficienza combinata (*Combined Immunodeficiency*, CID) o di immunodeficienza combinata severa (*Severe Combined Immune Deficiency*, SCID) nella sindrome di Omenn è dovuta all'espansione oligoclonale delle cellule T. Successivamente, si è scoperto che un fenotipo analogo può essere correlato con mutazioni di altri geni coinvolti nella stessa via biologica (*ARTEMIS*, *DNA Ligase IV*, *IL-2Rg*, *ZAP70*) importanti durante il processo di riarrangiamento del recettore delle cellule T (T-cell Receptor, TCR). È ora infatti noto che la sindrome di Omenn non è causata da un singolo difetto genico, ma è invece espressione di una più generale esagerata condizione infiammatoria risultante in una espansione oligoclonale di cellule T CD4+. Malattie che si possono presentare o possono esordire con un quadro di Omenn sono rappresentate dal deficit di *ARTEMIS*, dal deficit dell'enzima adenosina deaminasi (ADA-SCID), dalla sindrome di ipoplasia cartilagine capelli (*Cartilage Hair Hypoplasia*, CHH), dalla sindrome CHARGE (*Coloboma*, *Heart defects*, *Atresia choanae*, *growth Retardation*, *Genital abnormalities*, *Ear abnormalities syndrome*), dal deficit di *EXTL3* e dalla sindrome di DiGeorge completa atipica ⁵⁵. La sindrome di Omenn

si presenta solitamente alla nascita con eritrodermia generalizzato, definita da un interessamento infiammatorio cutaneo di più del 90% del corpo, ma in alcuni casi solamente con un rash eczematoso neonatale ⁵⁶. In questo contesto clinico, la diagnosi differenziale include oltre agli IEI, ictiosi, disordini infiammatori cutanei, infezioni e reazioni di ipersensibilità ai farmaci ⁵⁷. È fondamentale il pronto riconoscimento ed identificazione della sindrome di Omenn per intervenire il prima possibile terapeutamente con un trapianto di midollo osseo, unico trattamento possibile per questa condizione altrimenti fatale ⁵⁸.

Sindrome di Wiskott-Aldrich

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) rappresenta una IEI *X-linked* che esordisce tipicamente come immunodeficienza, eczema e trombocitopenia con piastrine di dimensioni ridotte (volume medio piastrinico - *Mean Platelet Volume*, MPV < 6 fl). Mutazioni ipomorfiche nel gene *WAS* determinano invece la trombocitopenia isolata *X-linked* (XLT) ⁵⁹, mentre mutazioni con acquisizione di funzione (*Gain Of Function*, GOF) nel dominio che lega la GTPase di WASP sono responsabili della neutropenia congenita isolata *X-linked* ⁶⁰. La sindrome di Wiskott-Aldrich è causata da mutazioni nel gene *WAS* che codifica per la proteina WAS (WASP) coinvolta nei fenomeni di rimodellamento del citoscheletro actinico durante la formazione della sinapsi immunologica e la migrazione delle cellule mieloidi e linfoidi in risposta a segnali chemiotattici ⁶¹. La presentazione classica avviene con eczema severo, riportato nell'81% dei pazienti (Fig. 3), diarrea ematica e infezioni ricorrenti nei primi anni di vita. L'eczema può mimare una dermatite atopica classica, ma solitamente è più grave e maggiormente diffuso su tutto il corpo. Si associa inoltre a porpora e petecchie (dovute alla diatesi emorragica della malattia). Sono comuni infezioni batteriche respiratorie e un aumentato rischio di infezioni croniche virali (HSV, HPV, *Molluscum contagiosum*), insieme a frequenti fenomeni autoimmuni come anemia emolitica cronica, malattie infiammatorie intestinali, artrite e nefropatia ad IgA. Le anomalie immunologiche tipiche di questa condizione sono una linfopenia progressiva con difettiva proliferazione delle cellule T e difettiva funzione delle cellule NK, ridotte IgM e aumentate IgA e IgE sieriche. I pazienti presentano inoltre una ridotta risposta anticorpale a seguito delle vaccinazioni, specialmente verso gli antigeni polisaccaridici, e un ridotto numero delle cellule B switched di memoria ⁶². La terapia di supporto della WAS è rappresentata dal-



Figura 3. Eczema severo, petecchie e purpura in un paziente con sindrome di Wiskott-Aldrich (da Castagnoli et al., The World Allergy Organization, 2021, mod.).

la profilassi antimicrobica e da quella sostitutiva con immunoglobuline, mentre la terapia definitiva curativa è rappresentata dal trapianto di midollo osseo^{63,64}. Anche in caso di trapianto di midollo osseo HLA-*matched* con attecchimento, i pazienti WAS sono soggetti spesso a complicazioni, specialmente a manifestazioni autoimmuni. Trattamento terapeutico alternativo al trapianto di midollo osseo è rappresentato dalla somministrazione, in questi pazienti, di midollo osseo autologo dopo correzione con vettore virale del gene *WAS* (*gene therapy*)^{64,65}.

Un fenotipo simil-WAS è stato riscontrato in pazienti con difetto di *WIP* (*WASP-interacting protein*), fondamentale per la stabilità molecolare di *WASP* e parte del complesso *DOCK8-WIP-WASP* che collega il recettore delle cellule T al citoscheletro actinico. Mutazioni nel gene *WIPF1* causano un IEL molto simile alla WAS, con eczema riportato nella maggior parte dei pazienti⁶⁶. Una presentazione clinica simile è anche caratteristica del difetto di *ARPC1B*, una immunodeficienza combinata autosomica recessiva associata a disregolazione immunitaria e anomalie delle piastrine. La proteina actin-related complex 1 B (*ARPC1B*) è infatti necessaria per la formazione del complesso *ARP2/3* che gioca

un ruolo fondamentale nel processo di ramificazione dell'actina. La presentazione clinica è simile alla WAS, con dermatite, trombocitopenia, diarrea, vasculite, infezioni ricorrenti e autoimmunità. In aggiunta, sono anche stati riportati casi di sindrome da attivazione macrofagica⁶⁷.

Sindrome legata all'X da immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia

Un altro IEL a esordio solitamente nella primissima infanzia con enteropatia, eczema e severe manifestazioni autoimmuni (citopenia, diabete mellito tipo 1, epatite autoimmune, nefropatia e miopatia) è rappresentato dalla sindrome legata all'X da immunodisregolazione-poliendocrinopatia-enteropatia (*Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked*, IPEX)⁶⁸. Questa patologia è causata da mutazioni nel gene *FOXP3* che codifica per la proteina Forkhead box 3, fondamentale per la corretta funzione delle cellule T regolatorie (T reg) e nella tolleranza immunitaria⁶⁹. La presentazione cutanea più comune vede la comparsa di una dermatite eczematosa severa spesso associata a un quadro di diarrea cronica legata a una enteropatia autoimmune e a patologie endocrine autoimmuni con esordio molto precoce quali diabete tipo 1 o tireopatie. Meno frequentemente, questi pazienti presentano eritrodermia, dermatite psoriasiforme, orticaria, pemfigo nodulare e alopecia, variabilmente associati alla presenza di allergie alimentari⁷⁰. Anomalie immunologiche laboratoristiche includono la mancanza di cellule T reg naturali (CD4+ CD25+ FOXP3+), eosinofilia, IgE sieriche elevate e presenza di autoanticorpi. Se non adeguatamente trattata, la IPEX è una malattia fatale. Il trattamento sintomatico viene effettuato con agenti immunosoppressivi (Tacrolimus, Rapamicina), che però espongono i pazienti a un rischio aumentato di infezioni. Il trapianto di midollo in questi pazienti sembra presentare risultati incoraggianti, ma va effettuato tempestivamente, prima che si sviluppino danni diffusi ad altri organi⁷¹.

Sindromi simil-IPEX includono il difetto di *CD25*, il difetto di *STAT5b*, e il difetto di *ITCH* (Itchy E3 Ubiquitin Protein Ligase). Anche se queste patologie hanno una presentazione clinica molto simile alla sindrome IPEX, la diagnosi differenziale può esser fatta tenendo presente che il difetto di *CD25* presenta in aggiunta infezioni croniche virali, batteriche e fungine e il difetto di *STAT5b* un nanismo non sensibile all'ormone della crescita (GH). In queste condizioni, inoltre, sono variabil-

mente riportate disregolazione allergica con eczema e allergia alimentare più o meno associate a elevate IgE sieriche ⁷².

CBM-patie da mutazioni in geni associati al complesso CBM

Il complesso CBM, formato dalle proteine Caspase Recruitment Domain (CARD), B-Cell CLL/Lymphoma 10 (BCL10) e MALT1 paracaspase (*MALT1*), anche noto come “signalosoma”, svolge un ruolo fondamentale nella risposta immune e nella regolazione dell’infiammazione. Malattie causate da mutazioni nei geni che fanno parte di questo complesso, come quelle da mutazioni germline di *CARD11*, *CARD14* e *MALT1*, sono estremamente eterogenee e si presentano con una varietà di manifestazioni cliniche che comprendono manifestazioni atopiche precoci e un variabile grado di immunodeficienza congenita ⁷³. Il fenotipo clinico di questi disordini varia non solo a seconda del gene colpito, ma anche del tipo di mutazione e della alterazione che questa determina a livello proteico. La perdita completa della funzione proteica (LOF) nel deficit di *CARD11* causa una immunodeficienza combinata, mentre mutazioni in eterozigosi con aumento della funzionalità proteica (*Gain Of Function*, GOF) di *CARD11* determinano una immunodeficienza associata a linfoproliferazione B denominata BENTA (B cell Expansion with NF- κ B and T cell Anergy) e mutazioni in eterozigosi con effetto dominante negativo causano ancora una diversa patologia chiamata CADINS (CARD11-associated Atopy with Dominant Interference of NF- κ B signaling Syndrome) ⁷⁴⁻⁷⁶. Quest’ultima si presenta con atopia (prevalentemente asma e/o dermatite atopica, ma anche rinocongiuntivite allergica, allergia alimentare ed esofagite eosinofila), infezioni del tratto respiratorio e infezioni virali cutanee (in alcuni casi non di particolare severità), sintomi che si ritrovano in altri IEI come quelli descritti in precedenza. Come l’immunodeficienza autosomica recessiva combinata da deficit di *DOCK8*, la CADINS è caratterizzata da atopia e infezioni virali, mentre ritenzione dei denti e anomalie dello scheletro sono caratteristiche in comune con STAT3-HIES, e ritardo di crescita, diarrea e dermatite atopica risultano in comune con l’IPEX ⁷⁷. Immunologicamente, questi pazienti sono caratterizzati da normali valori di cellule T ed NK, ma normali/ridotte cellule B. La proliferazione delle cellule T e la produzione anticorpale delle cellule B risultano ridotte, con conseguente ipogammaglobulinemia e alterata risposta specifica anticorpale verso antigeni di *recall*. A seconda della presentazione e dell’anamnesi del paziente, le terapie in considerazione sono rap-

presentate dalla profilassi antimicrobica e dalla terapia sostitutiva con immunoglobuline. In studio al momento sono terapie biologiche con anticorpi monoclonali come il dupilumab (anti IL4Ra) e il mepolizumab (anti IL-5) e terapie con la glutamina, un aminoacido essenziale in grado di modulare l’attività di *CARD11*, che ha dato promettenti risultati in vitro ⁷⁵.

In questo gruppo di patologie è utile menzionare le mutazioni in eterozigosi dominanti negative con perdita di funzione in *CARD14* che determinano quadri di dermatite atopica severa e altri fenotipi allergici, come IgE sieriche marcatamente elevate, asma, rinite allergica, allergia alimentare e infezioni ricorrenti piogeniche e virali della pelle, come anche del tratto respiratorio ⁷⁸, e le bialleliche mutazioni con perdita di funzione in *MALT1*, le quali si presentano con infezioni ricorrenti della cute e del tratto respiratorio e gastrointestinale, difetto di crescita, malattia periodontale e malattia infiammatoria gastrointestinale, variabilmente associate a dermatite ⁷⁹.

È interessante notare come mutazioni GOF e varianti alleliche di *CARD14* siano invece associate a quadri variabilmente gravi di psoriasi ⁸⁰.

Diagnosi

La diagnosi più comune in bambini con lesioni cutanee eczematose in assenza di altri sintomi e segni clinici, elevati valori di IgE nel sangue ed eosinofilia è sicuramente quella di dermatite atopica. Se la manifestazione cutanea si presenta però prima dei due mesi di vita ed è particolarmente grave, è bene pensare anche a un sottostante IEI ⁸¹. Nella AD-HIES, il rash compare subito dopo la nascita o entro le prime sei settimane di vita e viene infatti chiamata l’eruzione cutanea neonatale di STAT3-HIES. Una infiammazione generalizzata della pelle simile al rash della *Graft-Versus-Host-Disease* (GVHD) può comparire dal primo giorno di nascita nella sindrome di Omenn o nella IPEX ⁸². Il rash nella WAS può inoltre sembrare un eczema infiammato peccchiiale ⁸³. Pazienti con sindrome di Comel-Nertheron o l’immunodeficienza combinata da deficit di *DOCK8* possono manifestare una dermatite ictiosiforme generalizzata diversa dalla tipica presentazione di dermatite atopica ⁸⁴.

A sua volta la candidiasi orale è di comune riscontro durante l’infanzia. Se persiste però oltre i primi 3 mesi di vita, o si presenta resistente al trattamento o generalizzata, includendo anche le unghie, il clinico dovrebbe sospettare sottostante AD-HIES o IEI con candidiasi

mucocutanea cronica⁸⁵. Infezioni fungine tipiche degli IEI e assenti nella dermatite atopica sono quelle da *Aspergillus* spp.

Infezioni virali disseminate (HSV, Coxsackie virus, HPV, Poxvirus) possono a volte complicare una dermatite atopica, ma lesioni estese associate a infezioni severe e ricorrenti sono caratteristiche delle actinopatie (*DOCK8*, WAS) e degli IEI con difetti cellulari di tipo T⁸⁶. Sia nella dermatite atopica che negli IEI possono presentarsi ricorrenti infezioni cutanee da *Staphylococcus aureus*. Negli IEI, queste infezioni non sono limitate alla cute, ma possono coinvolgere i polmoni (AD-HIES) o altri organi interni e possono presentare assenza dei segni tipici di infiammazione.

Coinvolgimento del sistema nervoso centrale, fenomeni vascolari e sanguinamenti atipici, ritardo dello sviluppo psicomotorio e di crescita, diarrea ricorrente cronica, reazioni anafilattiche severe ad alimenti o ad allergeni respiratori, come anche la presenza di presentazioni sindromiche generalizzate, anomalie del tessuto connettivo e scheletrico, autoimmunità, sono anche essi sintomi e presentazioni sospetti per un sottostante IEI con fenotipo atopico⁸⁷.

Dal punto di vista degli esami di laboratorio, l'emocromo con conta differenziale leucocitaria può indirizzare il sospetto verso un IEI, con una ridotta conta linfocitaria nel caso della Sindrome di Omenn o del deficit di *DOCK8* (linfopenia e ridotte IgM sieriche) e trombocitopenia con ridotto volume medio piastrinico nella WAS. Esame successivo e raccomandato particolarmente in caso di anomalie dell'emocromo è l'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie con citometria a flusso (cellule T CD3+, cellule B CD19+, cellule NK CD56+ ecc.), che permette di distinguere le cellule della memoria T e B, solitamente ridotte negli IEI. Ridotte cellule Th17 in un bambino di età superiore ai 12 mesi possono distinguere la AD-HIES dalla dermatite atopica (numeri ridotti sono frequenti prima dei 12 mesi di età). È importante ai fini della diagnosi anche una corretta valutazione dei livelli dei restanti isotipi delle immunoglobuline confrontando i livelli misurati con il range di riferimento per l'età⁸⁸. Ai fini della diagnosi è anche fondamentale considerare la possibilità di un *engraftment* materno nei primi mesi di vita, che può confondere la tipizzazione in citometria di flusso delle diverse sottopopolazioni linfocitarie. Il gold standard attuale è pertanto l'analisi del *variable number tandem repeat* (numero variabile di ripetizioni in tandem, VNTR)⁸⁹.

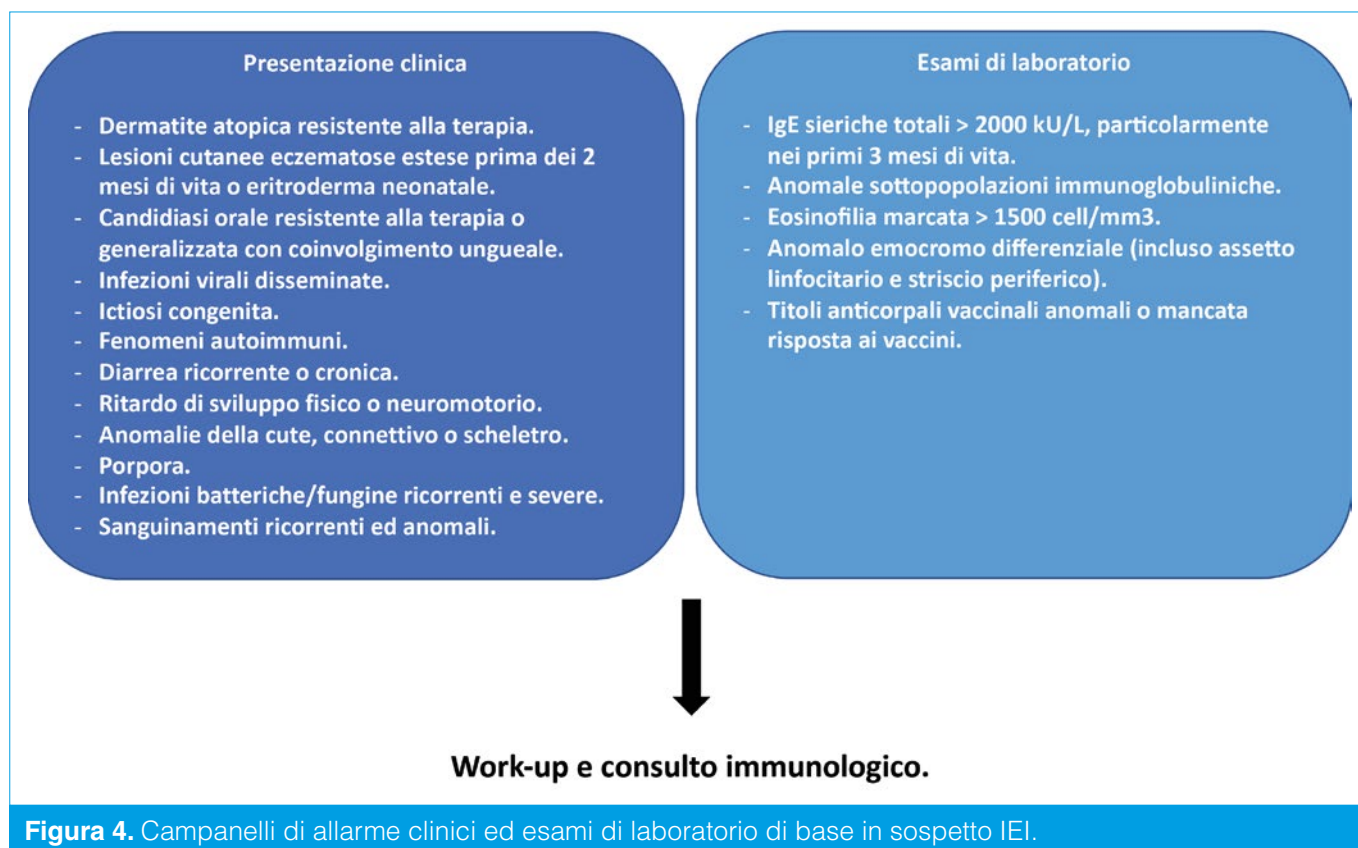
Infine, l'analisi genetica può definitivamente confermare la presenza di un difetto congenito noto.

In tutti i casi in cui subentra il sospetto clinico o laboratoristico, è importante che venga richiesto un consulto immunologico per stabilire l'inquadramento terapeutico più appropriato successivo.

Un riassunto dei campanelli di allarme clinici e degli esami di laboratorio di base in caso di sospetto IEI è presentato in Figura 4.

Terapia e gestione degli IEI a fenotipo allergico

Nei pazienti con IEI associati a un fenotipo atopico, il trattamento può essere sintomatico o curativo. Le manifestazioni cutanee possono essere trattate con le stesse terapie emollienti e steroidee topiche adoperate nella dermatite atopica^{90,91}. Altre terapie cutanee vanno modulate a seconda della severità e del grado di coinvolgimento cutaneo e possono includere corticosteroidi e inibitori della calcineurina topici. Terapie sistemiche per casi molto severi includono immunosoppressori (Ciclosporina, Methotrexate, Azathioprina). I glucocorticosteroidi sistemici ove possibile non andrebbero mai adoperati analogamente a quanto accade nella terapia della dermatite atopica⁹². Nei casi con manifestazioni prevalentemente eczematose può essere considerato l'uso di terapie con farmaci biologici come Dupilimab (inibitore della via IL4/IL13) nei bambini sopra i sei anni, inibitori topici della fosfodiesterasi (PDE)-4, e Nemozumab (anticorpo contro il recettore dell'interleuchina-31) sebbene i dati disponibili circa l'utilizzo di questi farmaci negli IEI siano molto limitati^{93,94}. Anche la terapia UV (UVB311 nm, UVA1) può essere considerata, in alcuni pazienti⁹⁵⁻⁹⁸. Nel caso della STAT3-HIES, frequenti bagni con l'uso di candeggina (120 mL in una vasca d'acqua per 15 minuti, tre volte a settimana) possono aiutare nella riduzione della colonizzazione cutanea di *Staphylococcus aureus*, che può provocare altrimenti infezioni ricorrenti peggiorando la patologia cutanea e aumentando il rischio della formazione di ascessi²⁸. Anche la somministrazione di terapia antibiotica profilattica in questi pazienti può essere utile nel prevenire le infezioni ricorrenti, specialmente da *Staphylococcus aureus* e di *Haemophilus influenzae*, come anche la profilassi antifungina per i pazienti che soffrono di candidiasi cronica⁹⁷. In alcuni IEI è necessaria una terapia sostitutiva con immunoglobuline (sottocutanea o endovena). L'unico trattamento definitivo e curativo in casi selezionati è rappresentato dal trapianto di midollo osseo allogenico o dalla terapia



genica. In alcuni pazienti con IEI può anche essere consigliato il trapianto timico (in particolare nelle DGS “complete”). Questi pazienti vanno prontamente riferiti a un immunologo pediatrico o a un’unità di trapianto di midollo osseo pediatrico, in quanto la precocità dell’intervento nel trattamento e la presentazione clinica del paziente al trapianto sono correlati con la percentuale di successo del trapianto stesso e la sopravvivenza post-trapianto³¹.

Conclusioni

Negli ultimi 10 anni, la scoperta e lo studio di nuovi IEI ha portato alla delucidazione di vie biologiche fondamentali nella immunopatogenesi delle malattie allergiche. L’avanzamento delle tecniche genetiche ha consentito diagnosi molecolari sempre più specifiche e la delineazione di una nuova entità di IEI definita come Disordini Atopici Primari. Proprio per la presentazione predominante allergica, questi IEI possono essere clinicamente sottodiagnosticati e non correttamente riconosciuti, mettendo il paziente a rischio di aumentata

morbilità e mortalità. Specialmente nei casi di atopia severa, associata a infezioni politopiche, croniche e ricorrenti, anomalie nelle filiere emolinfopietiche, autoimmunità o altri sintomi e segni di immunodisregolazione, nonché nei casi in generale poco responsivi alle terapie, è importante considerare l’eventualità della presenza di una sottostante malattia monogenica del sistema immunitario. Il passo successivo è rappresentato dall’identificazione, tramite valutazione immunologica ed eventualmente test funzionali e analisi genetiche mirate o di *whole exome sequencing*, dello IEI per consentirne l’appropriato trattamento terapeutico.

Bibliografia

- ¹ Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40:24-64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x> [Erratum in: Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Correction to: human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40:65. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00763-0>].
- ² Delmonte OM, Castagnoli R, Calzoni E, et al. Inborn errors of immunity with immune dysregulation: from bench to bedside. *Front Pediatr* 2019;7:353. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00353>

- 3 Stadler PC, Renner ED, Milner J, et al. Inborn error of immunity or atopic dermatitis: when to be concerned and how to investigate. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1501-1507. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.037>
- 4 Chan SK, Gelfand EW. Primary immunodeficiency masquerading as allergic disease. *Immunol Allergy Clin* 2015;35:767-778. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.008>
- 5 Castagnoli R, Licari A, Manti S, et al. Type-2 inflammatory mediators as targets for precision medicine in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31;26:17-19. <https://doi.org/10.1111/pai.13340>
- 6 Castagnoli R, Lougaris V, Giardino G, et al; Immunology Task Force of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: a practical guide for allergists. *World Allergy Organ J* 2021;14:100513. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100513>
- 7 Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, et al. Human inborn errors of immunity: an expanding universe. *Sci Immunol* 2020;5(49). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb1662.eabb1662.6>
- 8 Al-Herz W, Chou J, Delmonte OM, et al. Comprehensive genetic results for primary immunodeficiency disorders in a highly consanguineous population. *Front Immunol* 2019;9:3146. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03146>
- 9 Hamilton RG, Adkinson NF. 23. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(Suppl. 2):S687-S701. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.123>
- 10 Litonjua AA, Celedón JC, Hausmann J, et al. Variation in total and specific IgE: effects of ethnicity and socio economic status. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:751-757. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1138>
- 11 Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2717-2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>
- 12 Seegraber M, Worm M, Werfel T, et al. Recurrent eczema herpeticum – a retrospective European multicenter study evaluating the clinical characteristics of eczema herpeticum cases in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:1074-1079. <https://doi.org/10.1111/jdv.16090>
- 13 Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, et al. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:667-674. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.07.001>
- 14 Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immunodeficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1054-1064. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.023.8>
- 15 Sokol K, Milner JD. The overlap between allergy and immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:848-854. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000697>
- 16 Sacco KA, Milner JD. Gene-environment interactions in primary atopic disorders. *Curr Opin Immunol* 2019;60:148-155. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.06.002>
- 17 Milner JD. Primary atopic disorders. *Annu Rev Immunol* 2020;38:785-808. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041553.10>
- 18 Lyons JJ, Milner JD. Primary atopic disorders. *J Exp Med* 2018;215:1009-1022. <https://doi.org/10.1084/jem.20172306>
- 19 Lyons JJ, Milner JD. The clinical and mechanistic intersection of primary atopic disorders and inborn errors of growth and metabolism. *Immunol Rev* 2019;287:135-144. <https://doi.org/10.1111/imr.12727>
- 20 Renner ED, Torgerson TR, Rylaarsdam S, et al. STAT3 mutation in the original patient with Job's syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1667-1668. <https://doi.org/10.1056/NEJM076367>
- 21 Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007;448:1058-62. <https://doi.org/10.1038/nature06096>
- 22 Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1608-1619. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073687>
- 23 Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections - an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340:692-702. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903043400904>
- 24 Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1:1013-1015. [https://doi.org/10.1016/s01406736\(66\)90119-x](https://doi.org/10.1016/s01406736(66)90119-x)
- 25 Kumanovics A, Perkins SL, Gilbert H, et al. Diffuse large B cell lymphoma in hyper-IgE syndrome due to STAT3 mutation. *J Clin Immunol* 2010;30:886-893. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9452-z>
- 26 Freeman AF, Avila EM, Shaw PA, et al. Coronary artery abnormalities in Hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol* 2011;31:338-345. <https://doi.org/10.1007/s10875-011-9515-9>
- 27 Arora M, Bagi P, Strongin A, et al. Gastrointestinal manifestations of STAT3-deficient Hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol* 2017;37:695-700. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0429-z>
- 28 Freeman AF, Holland SM. The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:277-291. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2008.01.005>
- 29 Boos AC, Hagl B, Schlesinger A, et al. Atopic dermatitis, STAT3- and DOCK8-hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern. *Allergy* 2014;69:943-953. <https://doi.org/10.1111/all.12416>
- 30 Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004;144:93-99. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(03\)00449-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(03)00449-9)
- 31 Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr* 2019;7:295. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00295>
- 32 Shahin T, Aschenbrenner D, Cagdas D, et al. Selective loss of function variants in IL6ST cause hyper-IgE syndrome with distinct impairments of T-cell phenotype and function. *Haematologica* 2019;104:609-621. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.194233>
- 33 Schwerd T, Twigg SRF, Aschenbrenner D, et al. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J Exp Med* 2017;214:2547-2562. <https://doi.org/10.1084/jem.20161810>
- 34 Béziat V, Tavernier SJ, Chen YH, et al. Dominant-negative mutations in human IL6ST underlie hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2020;217:e20191804. <https://doi.org/10.1084/jem.20191804>
- 35 Spencer S, Köstel Bal S, Egner W, et al. Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses. *J Exp Med* 2019;216:1986-1998. <https://doi.org/10.1084/jem.20190344>
- 36 Aydin SE, Kilic SS, Aytakin C, et al. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options – a review of 136 patients. *J Clin Immunol* 2015;35:189-198. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0126-0>
- 37 Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:402-412. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1945>
- 38 Al-Herz W, Ragupathy R, Massaad MJ, et al. Clinical, immunologic and genetic profiles of DOCK8-deficient patients in Kuwait. *Clin Immunol* 2012;143:266-272. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2012.03.002>
- 39 Lyons JJ, Liu Y, Ma CA, et al. ERBIN deficiency links STAT3 and TGF-beta pathway defects with atopy in humans. *J Exp Med* 2017;214:669-680. <https://doi.org/10.1084/jem.20161435>
- 40 Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, Oswald G, et al. TGF-beta receptor mutations impose a strong predisposition for human allergic disease. *Sci Transl Med* 2013;5:195ra194. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006448>
- 41 Zhang Y, Yu X, Ichikawa M, et al. Autosomal recessive phosphoglucomutase 3 (PGM3) mutations link glycosylation defects to atopy, immune deficiency, autoimmunity, and neurocognitive impairment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1400-1409. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.013>
- 42 Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, et al. Human TYK2 deficiency: mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med* 2015;212:1641-1662. <https://doi.org/10.1084/jem.20140280>
- 43 Comel M. Ichthyosis linearis circumflexa. *Dermatologica* 1949;98:133-136.

- ⁴⁴ Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, et al. Comèl-Netherton syndrome-defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:536-543. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.009>
- ⁴⁵ Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000;25:141-142. <https://doi.org/10.1038/75977>
- ⁴⁶ Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006;38:337-342. <https://doi.org/10.1038/ng1743>
- ⁴⁷ Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet* 2013;45:1244-1248. <https://doi.org/10.1038/ng.2739.52>
- ⁴⁸ McAleer MA, Pohler E, Smith FJ, et al. Severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting syndrome caused by a novel mutation in the N-terminal plakoin domain of desmoplakin. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1268-1276. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.002>
- ⁴⁹ Israeli S, Zamir H, Sarig O, et al. Inflammatory peeling skin syndrome caused by a mutation in CDSN encoding corneodesmosin. *J Invest Dermatol* 2011;131:779-781. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.363>
- ⁵⁰ Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006;25:745-755. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.09.009>
- ⁵¹ Omenn GS. Familial reticulonendoteliosis with eosinophilia. *N Engl J Med* 1965;273:427-432. <https://doi.org/10.1056/NEJM196508192730806>
- ⁵² Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. *Cell* 1998;93:885-896. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81448-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81448-8)
- ⁵³ Villa A, Notarangelo LD. RAG gene defects at the verge of immunodeficiency and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2019;287:73-90. <https://doi.org/10.1111/immr.12713>
- ⁵⁴ Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1082-1086. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.037>
- ⁵⁵ Hoeger PH, Harper JL. Neonatal erythroderma: differential diagnosis and management of the "red baby". *Arch Dis Child* 1998;79:186-191. <https://doi.org/10.1136/adc.79.2.186>
- ⁵⁶ Ponsford MJ, Klocperk A, Pulvirenti F, et al. Hyper-IgE in the allergy clinic - when is it primary immunodeficiency? *Allergy* 2018;73:2122-2136. <https://doi.org/10.1111/all.13578>
- ⁵⁷ Mazzolari E, Moshous D, Forino C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Omenn syndrome: a single-center experience. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:107-114. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705017>
- ⁵⁸ Villa A, Notarangelo L, Macchi P, et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 1995;9:414-417. <https://doi.org/10.1038/ng0495-414>
- ⁵⁹ Devriendt K, Kim AS, Mathijs G, et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. *Nat Genet* 2001;27:313-317. <https://doi.org/10.1038/85886>
- ⁶⁰ Blundell MP, Worth A, Bouma G, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome: the actin cytoskeleton and immune cellfunction. *Dis Markers* 2010;29:157-175. <https://doi.org/10.1155/2010/781523>
- ⁶¹ Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the wiskott-aldrich syndrome. *J Clin Immunol* 2018;38:13-27. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0453-z>
- ⁶² Elfeky RA, Furtado-Silva JM, et al. One hundred percent survival after transplantation of 34 patients with Wiskott-Aldrich syndrome over 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1654-1656. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.042.e7.87>
- ⁶³ Ferrua F, Marangoni F, Aiuti A, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: history, new vectors, future directions. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:262-265. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.018>
- ⁶⁴ Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012;209:29-34. <https://doi.org/10.1084/jem.20110896>
- ⁶⁵ Bosticardo M, Ferrua F, Cavazzana M, et al. Gene therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome. *Curr Gene Ther* 2014;14: 413-421. <https://doi.org/10.2174/1566523214666140918103731>
- ⁶⁶ Brigida I, Zoccolillo M, Cicalese MP, et al. T-cell defects in patients with AR-PC1B germline mutations account for combined immunodeficiency. *Blood* 2018;132:2362-2374. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-863431>
- ⁶⁷ Powell BR, Buist NR, Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J Pediatr* 1982;100:731-737. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80573-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80573-8)
- ⁶⁸ Cepika A-M, Sato Y, Liu JM-H, et al. Treg-opathies: monogenic diseases resulting in regulatory T-cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1679-1695. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.026>
- ⁶⁹ Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol* 2012;3:211. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00211.eCollection.2012>
- ⁷⁰ Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1036-1049. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.041>
- ⁷¹ Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:708-714. <https://doi.org/10.1097/MOP.000000000000029>
- ⁷² Lu HY, Bauman BM, Arjunaraja S, et al. The CBM-opathies-A rapidly expanding spectrum of human inborn errors of immunity caused by mutations in the CARD11-BCL10-MALT1 complex. *Front Immunol* 2018;9:2078. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02078>
- ⁷³ Ma CA, Stinson JR, Zhang Y, et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. *Nat Genet* 2017;49:1192-1201. <https://doi.org/10.1038/ng.3898>
- ⁷⁴ Dorjbal B, Stinson JR, Ma CA, et al. Hypomorphic caspase activation and recruitment domain 11 (CARD11) mutations associated with diverse immunologic phenotypes with or without atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1482-1495. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.013>
- ⁷⁵ Dadi H, Jones TA, Merico D, et al. Combined immunodeficiency and atopy caused by a dominant negative mutation in caspase activation and recruitment domain family member 11 (CARD11). *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1818-1830. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.047>
- ⁷⁶ Lu HY, Biggs CM, Blanchard-Rohner G, et al. Germline CBM-opathies: from immunodeficiency to atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1661-1673. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.009>
- ⁷⁷ Peled A, Sarig O, Sun G, et al. Loss-of-function mutations in caspase recruitment domain-containing protein 14 (CARD14) are associated with a severe variant of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;143:173-181. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.002>
- ⁷⁸ Jabara HH, Ohsumi T, Chou J, et al. A homozygous mucosa-associated lymphoid tissue 1 (MALT1) mutation in a family with combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:151-158. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.047>
- ⁷⁹ Hagl B, Heinz V, Schlesinger A, et al. Key findings to expedite the diagnosis of hyper-IgE syndromes in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:177-184. <https://doi.org/10.1111/pai.12512>
- ⁸⁰ Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet* 2012;90:796-808. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.03.013>
- ⁸¹ Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1082-1086. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.037>
- ⁸² Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:725-738. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.005>

- ⁸³ Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, et al. Comel-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:536-543. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.009>
- ⁸⁴ Puel A. Human inborn errors of immunity underlying superficial or invasive candidiasis. *Hum Genet* 2020;139:1011-1022. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02141-7>
- ⁸⁵ Al-Shaikhly T, Ochs HD. Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunol Cell Biol* 2019;97:368-379. <https://doi.org/10.1111/imcb.12209>
- ⁸⁶ Wollenberg A, Renner E, Hagl B. Atopic eczema in childhood or primary immunodeficiency – what needs to be considered? [in German]. *MMW Fortschr Med* 2017;159:59-63. <https://doi.org/10.1007/s15006-017-0330-y>
- ⁸⁷ Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:611-617. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.029>
- ⁸⁸ Denianke KS, Frieden IJ, Cowan MJ, et al. Cutaneous manifestations of maternal engraftment in patients with severe combined immunodeficiency: a clinicopathologic study. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:227-233. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703128>
- ⁸⁹ Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-878. <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>
- ⁹⁰ Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
- ⁹¹ Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, et al. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:10-22.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.039>
- ⁹² Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1282-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>
- ⁹³ Tubau C, Puig L. IL-13 antagonists in the treatment of atopic dermatitis. *Immunotherapy* 2021;13:327-344. <https://doi.org/10.2217/imt-2020-0253>
- ⁹⁴ Ruzicka T, Mihara R. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:826-835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606490>
- ⁹⁵ Guttman-Yassky E, Hanifin JM, Boguniewicz M, et al. The role of phosphodiesterase 4 in the pathophysiology of atopic dermatitis and the perspective for its inhibition. *Exp Dermatol* 2019;28:3-10. <https://doi.org/10.1111/exd.13808>
- ⁹⁶ Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1121-1130.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.03.018>
- ⁹⁷ Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:826-835. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606490>
- ⁹⁸ Kroner C, Neumann J, Ley-Zaporozhan J, et al. Lung disease in STAT3 hyper-IgE syndrome requires intense therapy. *Allergy* 2019;74:1691-1702. <https://doi.org/10.1111/all.13753>