

New tools for diagnosis of primary immunodeficiencies: from awareness to artificial intelligence

Soler-Palacín P, Rivière JG, Burns SO, Rider NL. New tools for diagnosis of primary immunodeficiencies: from awareness to artificial intelligence. *Front Immunol.* 2025 Jul 10;16:1593897. doi: 10.3389/fimmu.2025.1593897. PMID: 40709193; PMCID: PMC12286987.

Recensione a cura di Adele Terracino, Medico specializzando in

Allergologia e Immunologia Clinica, Università degli Studi di Napoli Federico II.

La review “*New tools for diagnosis of primary immunodeficiencies: from awareness to artificial intelligence*” si colloca come contributo nella riflessione sulle sfide attuali nella diagnosi degli Inborn Errors of Immunity (IEI) nell’adulto. Pur riconoscendo le conquiste diagnostiche degli ultimi decenni, gli autori evidenziano come un numero ancora significativo di pazienti raggiunga la diagnosi solo in età adulta, a causa della grande eterogeneità fenotipica e della sovrapposizione con condizioni più comuni — fenomeno che sfugge facilmente al radar delle “classiche” immunodeficienze infantili.

Un dato di fondo su cui si basa l’articolo è che, secondo recenti evidenze, oltre il 50% dei nuovi casi di IEI a livello globale riguarderebbe pazienti adulti. Questo dato da solo cambia radicalmente la percezione tradizionale degli IEI come “malattia del bambino”, spostando l’attenzione sul concetto che l’immunodeficienza ereditaria può manifestarsi — o essere riconosciuta — anche dopo molti anni.

Gli autori richiamano con forza l’importanza della sensibilizzazione clinica: la mancanza di consapevolezza sulle manifestazioni “atipiche” o non infettive delle IEI (come disordini autoimmuni, fenomeni di immunodisregolazione, infiammazione cronica, tumori, ecc.) rappresenta un ostacolo spesso insidioso. Una recente analisi su 16.486 pazienti raccolti in un grande registro europeo mostra infatti che, come esordio, circa il 68% presentava solo infezioni, ma circa il 9% aveva fin da subito segni di *immune dysregulation*, un ulteriore 9% combinava infezioni e disregolazione immunitaria, e circa il 12% presentava caratteristiche sindromiche o altri aspetti non infettivi; un lieve segmento (0,8%) addirittura esordiva con neoplasie. Ancora più rilevante: circa un quarto dei pazienti avrebbe avuto le prime manifestazioni in età adulta. Questo scenario dimostra che un approccio diagnostico basato esclusivamente sulle infezioni ricorrenti in età pediatrica rischia di perdere un’ampia porzione di casi reali. Gli autori propongono dunque di ampliare lo spettro di

sospetto: allergia severa, autoimmunità, linfoproliferazione, infiammazione cronica, tumori o manifestazioni non tipiche dovrebbero attivare un razionale di *work-up* immunologico. Il vero valore aggiunto della review consiste però nella parte che esplora le potenzialità dell'intelligenza artificiale (IA) e dei modelli computazionali: *machine learning* supervisionato per analizzare grandi *dataset* clinici, algoritmi predittivi basati su pattern di infezioni, comorbidità e alterazioni immunologiche, sistemi di supporto decisionale inseriti nelle cartelle cliniche elettroniche, modelli per facilitare l'interpretazione di varianti genetiche di significato incerto (VUS) dopo sequenziamento NGS. In questo modo, si delinea una sorta di "secondo binario diagnostico": da un lato la sensibilità e competenza clinica, dall'altro l'uso di strumenti predittivi che possono fungere da filtro o segnalatore precoce in contesti con risorse oppure con un volume elevato di pazienti.

Importante: gli autori non presentano la IA come una panacea né come sostituto del clinico. Al contrario, la definiscono strumento complementare, utile per aumentare la sensibilità diagnostica, ridurre i ritardi e ottimizzare l'allocazione delle risorse cliniche, specialmente in contesti dove l'esperienza specifica sugli IEI è limitata. Per funzionare correttamente, questi modelli richiedono però *dataset* ben curati, rappresentativi e ampi, oltre a trasparenza nell'algoritmo — requisiti essenziali per garantire affidabilità e sicurezza.

La *review* guarda anche al futuro: immagina un'integrazione sempre più stretta tra dati clinici longitudinali, biomarcatori, genomica, analisi multi-omiche e IA — un modello di "medicina di precisione computazionale" che potrebbe consentire non solo la diagnosi precoce, ma anche la stratificazione del rischio, la previsione di complicanze e la personalizzazione del follow-up, trasformando radicalmente il management delle IEI.