



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico "Umberto I"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze Primarie

Medico responsabile: Dott.ssa Isabella Quinti - tel. 06/49972007 - isabella.quinti@uniroma1.it

Viale dell'Università, 37 - Roma (DAI Medicina Interna, Palazzina A, piano 2)



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Immunodeficienze Primarie

Dipartimento Pediatrico Ospedaliero (DPUO) Direttore Prof. Paolo Rossi

Medico responsabile: Dott.ssa Caterina Cancrini - tel. 06/68592508 e 06/68592696 - caterina.cancrini@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione Salvati, piano 1)

IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di novembre 2012)

IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE	2
1. Inquadramento della malattia	2
2. Diagnosi	2
2.1 Quadro clinico	2
2.2 Patologie associate.....	3
2.3 Criteri diagnostici	4
3. Terapia	7
3.1 Terapia specifica	7
3.2 Trattamento degli episodi infettivi	9
3.3 Valutazione dello stato nutrizionale ed interventi terapeutici.....	10
3.4 Diagnosi e trattamento delle complicanze autoimmuni	10
AGAMMAGLOBULINEMIA X-RECESSIVA	11
1. Inquadramento della malattia	11
2. Diagnosi	12
2.1 Quadro clinico	12
2.2 Criteri diagnostici	13
2.3 Test genetico	14
3. Terapia	15
3.1 Terapia specifica	15
3.2 Prevenzione	16
3.3 Trattamento degli episodi infettivi	17
4. IMPLEMENTAZIONE DEL PDTA	22
4.1 Accesso al percorso	22
4.2 Percorso clinico	22
Allegati	23
Bibliografia	25

Immunodeficienza Comune Variabile

1. Inquadramento della malattia

Con il termine Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) viene descritta una immunodeficienza primitiva caratterizzata da bassi livelli di immunoglobuline e da difetto di produzione anticorpale. La CVID è la più frequente immunodeficienza umorale sintomatica (incidenza stimata da 1:10.000 a 1:100.000 individui). Colpisce in eguale misura soggetti di sesso maschile e femminile con una età di esordio dei sintomi tra la seconda e la terza decade di vita. La notevole eterogeneità del quadro clinico e delle alterazioni immunitarie riscontrate nei pazienti con CVID consente di poter considerare la malattia come una sindrome clinica, ancora non completamente definita. Diverse classificazioni dei pazienti affetti da CVID sono state proposte, ma nessuna ha per ora trovato un consenso da tutti accettato.

Aspetti biochimici e genetici della malattia

La maggior parte dei pazienti affetti da CVID è rappresentata da casi sporadici. Circa il 25% dei pazienti ha una familiarità positiva per difetto selettivo di IgA. Non è stata ancora identificata la regione dove identificare la possibile mutazione(i) che predispone alla CVID e al difetto di IgA. È probabile che tale regione (locus IGAD1) sia localizzata nei loci dell'MHC, nella parte telomerica dei geni che codificano per la classe II o nella parte centromerica dei geni che codificano per la classe III.

Il meccanismo responsabile del difetto maturativo dei linfociti B e del conseguente difetto di produzione anticorpale non è stato ancora identificato. I linfociti B sono di solito presenti, a volte in numero ridotto ma sono incapaci di differenziarsi correttamente in plasmacellule produttrici di immunoglobuline anche se in alcuni pazienti sono in grado di produrre anticorpi, prevalentemente IgM, sia *in vivo* che *in vitro*. Il motivo della mancata differenziazione a plasmacellule produttrici di immunoglobuline dei linfociti B dei pazienti affetti da CVID è tutt'ora sconosciuto e viene attribuito a diverse cause: difetto intrinseco dei linfociti B, difetto numerico o funzionale dei linfociti T che pertanto non sono in grado di fornire alle cellule B gli opportuni segnali di differenziazione a plasmacellule. Il difetto funzionale dei linfociti T è stato variamente ricondotto ad un difetto di produzione di citochine o a un difetto di attivazione dei linfociti T, meccanismi patogenetici che non necessariamente si escludono a vicenda. Infatti in alcuni pazienti il difetto patogenetico consiste in un difetto intrinseco dei linfociti B nel meccanismo dello switch delle immunoglobuline e nel processo di maturazione dell'affinità anticorpale. In altri pazienti il processo di ipermutazione somatica è invece normale, mentre sono numericamente o funzionalmente alterate molecole espresse sui linfociti B coinvolte nell'interazione con i linfociti T. In circa la metà dei pazienti affetti da CVID è presente un difetto dei linfociti T, con diminuita risposta proliferativa ai mitogeni e agli antigeni ed una alterata produzione di citochine, IL-2, IL-4, IL-5 e IFN gamma, TNF.

Recentemente è stato segnalato un aumento dei monociti che producono IL-12. È da segnalare che tutte le alterazioni soprariportate sono state riscontrate sempre solo in sottogruppi di pazienti, ulteriormente dimostrando la notevole eterogeneità della CVID.

2. Diagnosi

2.1 Quadro clinico

L'esordio della malattia è di solito nella seconda o terza decade di vita con una aumentata suscettibilità alle infezioni. L'età di esordio dei sintomi può essere anche più precoce (comunque oltre il secondo anno di vita) o molto più tardivo (in età adulta). I sintomi di esordio sono nella maggior parte dei pazienti dovuti alla deficitaria risposta anticorpale nei confronti di patogeni e caratterizzati da infezioni batteriche recidivanti delle vie respiratorie e dell'apparato gastrointestinale. In altri pazienti, l'esordio clinico può essere più atipico con manifestazioni cliniche spesso associate alla CVID, quali la presenza di splenomegalia, linfadenopatia, presenza di granulomi non caseosi, malassorbimento con perdita di peso e diarrea, malattie croniche infiammatorie dell'intestino o patologie autoimmuni (anemia perniziosa, anemia emolitica, trombocitopenia, neutropenia). La revisione dei dati della più importante casistica di pazienti affetti da CVID dimostra che la diagnosi viene posta con un ritardo medio di 5-6 anni dall'esordio clinico. In alcuni pazienti, in cui la diagnosi è stata formulata solo dopo una lunga storia clinica di infezioni batteriche recidivanti, già alla prima osservazione clinica è possibile dimostrare esiti permanenti quali la presenza di bronchiectasie, un quadro di broncopneumopatia cronica fino a quadri di insufficienza respiratoria, o di malassorbimento che rendono più difficile il successivo controllo clinico e terapeutico.

Tabella 1. Complicanze infettive e loro frequenza in una casistica di 248 pazienti con COVID

Complicanze infettive	%
Bronchite, sinusite, otite ricorrenti	98
Polmonite	76,6
Epatite virale	6,5
<i>Herpes zoster</i>	3,6
Enterite da <i>Giardia lamblia</i>	3,2
Infezione da <i>Pneumocystis carinii</i>	2,8
Polmonite da micoplasma	2,4
Candidiasi mucocutanea cronica	1,2
Enterite da <i>Salmonella</i>	1,2
Sepsi	1,2
Enterite da <i>Campylobacter</i>	1,2

Più recentemente è stata riportata anche un'alta incidenza di infezione da *H. pylori* (41%) associata a gastrite cronica attiva ed infezioni del tratto urogenitale da *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*.

Complicanze infettive più rare osservate in singoli pazienti, riportate in letteratura, sono: meningite da *H. influenzae*, *S. Pneumoniae*, *Listeria*, osteomielite, artrite settica, parotite recidivante, pioderma gangrenoso, ascessi cerebrali da *Nocardia*, infezioni cutanee da anaerobi, ascesso polmonare da criptococco, miocardite virale, infezione intestinale da *Cytomegalovirus*, polmonite da *Mycobacterium avium*, encefalite da virus del morbillo, infezione articolare da *Mycoplasma*, ascessi muscolari da *E. coli* e *Bacteroides*, aplasia eritroide da *Parvovirus B19*, infezione gastrointestinale da *Histoplasma capsulatum*.

2.2 Patologie associate

Patologie autoimmuni

Circa il 50% dei pazienti presenta manifestazioni autoimmuni sistemiche ed organo-specifiche. Le patologie riportate in letteratura sono:

- Porpora idiopatica trombocitopenica
- Anemia emolitica autoimmune
- Artrite reumatoide
- Atrite reumatoide giovanile
- Sindrome di Sjögren
- Cirrosi biliare primitiva
- Alopecia
- Anemia perniziosa
- Tiroidite autoimmune
- Neutropenia autoimmune
- Sindrome nefrosica
- LES
- Vasculiti
- Dermatomiosite
- Malattia celiaca
- Polineuropatia assonale sensitivo-motoria
- Diabete mellito-insulino dipendente
- Morbo di Addison
- Sarcoidosi

Neoplasie

Una frequenza aumentata di neoplasie è riportata in diversi studi, anche se un calcolo esatto del rischio relativo non è ancora disponibile. L'aumento del rischio relativo di sviluppo di linfoma varia tra il 23 ed il 100% e quello di carcinoma gastrico è di circa il 50%. Le neoplasie più frequentemente osservate in pazienti con COVID sono:

- Linfomi non-Hodgkin (in particolare linfomi B a grandi cellule)
- Linfoma di Hodgkin
- Macroglobulinemia di Waldstrom
- Adenocarcinoma dello stomaco
- Adenocarcinoma del colon

Patologie gastrointestinali

Le patologie che più frequentemente colpiscono il sistema gastrointestinale, come già ricordato, sono le infezioni ed i tumori. Altre manifestazioni cliniche rilevanti sono:

- Iperplasia linfoide nodulare
- Malattia di Crohn
- Rettocolite ulcerosa
- Enteropatia proteino disperdente
- Malassorbimento
- Linfoangectasia intestinale
- Malattia granulomatosa intestinale

Tutte le manifestazioni patologiche del sistema gastrointestinale possono determinare un quadro clinico di malassorbimento e malnutrizione

2.3 Criteri diagnostici

I criteri diagnostici per le diverse forme di immunodeficienze primitive sono stati elaborati dal Gruppo Europeo per lo Studio delle Immunodeficienze. I criteri stabiliti consentono di porre una diagnosi con un livello di accuratezza definito come "certo", "probabile" o "possibile". Ovviamente, l'identificazione di una mutazione è il metodo più affidabile di porre una diagnosi "certa". Purtroppo, la CVID è una delle poche immunodeficienze in cui non è stato ancora identificato un gene responsabile, e non è quindi possibile effettuare una diagnosi "certa o definitiva" su base molecolare, ed i criteri illustrati consentono di porre una diagnosi con un livello di accuratezza definito come "probabile" o "possibile".

Tabella 2. Criteri diagnostici per la Immunodeficienza Comune Variabile (CVID)

Diagnosi probabile:

- pazienti maschi o femmine con marcata riduzione (al di sotto di 2 SD dei valori normali per l'età) di almeno due classi di immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) con tutte le seguenti caratteristiche:
- esordio dei sintomi oltre i due anni di età;
- isoemoagglutinine assenti
- scarsa risposta vaccinale
- esclusione di altre cause di ipogammaglobulinemia

Diagnosi possibile:

- pazienti maschi o femmine con marcata riduzione (al di sotto di 2 SD dei valori normali per l'età) di almeno una classe di immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) con tutte delle seguenti caratteristiche:
- esordio dei sintomi oltre i due anni di età;
- isoemoagglutinine assenti;
- scarsa risposta vaccinale;
- esclusione di altre cause di ipogammaglobulinemia

Dal momento che non è disponibile un'indagine molecolare per la conferma diagnostica, è importante escludere accuratamente tutte le altre cause di ipogammaglobulinemia (tabella 3)

Tabella 3. Diagnosi differenziale delle ipogammaglobulinemie

<u>Indotte da farmaci:</u> <ul style="list-style-type: none"> - antimalarici - captopril - carbamazepina - glucocorticoidi - fenclofenac - sali d'oro - penicillamina - fentoina - sulfasalazina
<u>Disordini genetici:</u> <ul style="list-style-type: none"> - sindrome da Iper IgM - deficit di transcobalamina II ed ipogammaglobulinemia - agammaglobulinemia legata al cromosoma X - sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X (EBV-associata)
<u>Anomalie cromosomiche:</u> <ul style="list-style-type: none"> - sindrome del cromosoma 18q - monosomia 22 - trisomia 8 - trisomia 21
<u>Malattie infettive:</u> <ul style="list-style-type: none"> - HIV - rosolia congenita - infezione congenita da CMV - infezione congenita da Toxoplasma - mononucleosi
<u>Neoplasie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - leucemia linfoide cronica - ipogammaglobulinemia con timoma (s. di Good) - linfoma non Hodgkin - neoplasie delle cellule B
<u>Malattie sistemiche:</u> <ul style="list-style-type: none"> - immunodeficienza da ipercatabolismo delle immunoglobuline - immunodeficienza da eccessiva perdita di immunoglobuline (nefrosi, ustioni gravi, linfoangectasia, diarrea grave) - crioglobulinemia

Diagnosi

Soggetti di sesso maschile e femminile di età superiore ai 3 anni con tutte le seguenti caratteristiche cliniche e di laboratorio:

- livelli di IgG sieriche inferiori a 500 mg/dl
- livelli di IgA inferiori a:
 - o 30 mg/dl nei soggetti di età < 16 anni
 - o 60 mg/dl nei soggetti di età > 16 anni

- valori di linfociti B circolanti superiori al 2%
- presenza di sintomi
- difettiva risposta anticorpale contro tetano (<0,01 UI/ml) e/o pneumococco (risposta < 2 x dopo 4 settimane dalla vaccinazione, rispetto ai valori pre-vaccinazione), secondo i parametri di riferimento riportati in letteratura (*Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 1996; 98:205-15*).
- esecuzione di:
 - o puntato midollare, (nel bambino solo in presenza di anomalie ematologiche; nell'adulto sempre);
 - o TC polmonare e ecografia addominale o TC total body;
 - o espressione del CD40L, AID*;
 - o indagine genetica per XLP (solo nei maschi)*;
 - o PCR per CMV, EBV, HIV*

(*per queste indagini è possibile avvalersi di Laboratori di riferimento)

Indagini da eseguire all'esordio e durante il follow-up

- Alla diagnosi:
 - o Emocromo
 - o Azotemia, Creatininemia
 - o Transaminasi
 - o Elettroforesi proteica
 - o Sideremia
 - o IgG, IgA, IgM
 - o C3, C4, ANA
 - o PCR
 - o CD3, CD4, CD8, CD19, CD16
 - o HCV RNA, HIV RNA
 - o Ab anti transglutaminasi
- Per le nuove diagnosi:
 - o proliferazione dei linfociti T a mitogeni ed antigeni (previa vaccinazione)*
 - o Ecografia epatosplenica
 - o EGDS (obbligatoria > 20 anni di età; su indicazione clinica < 20 anni di età)
 - o TC torace e seni paranasali

(* presso Laboratori di riferimento, se necessario)
- Ogni 3 mesi:
 - o emocromo
 - o dosaggio IgG pre-infusionali, IgA, IgM
 - o transaminasi,
 - o azotemia, creatininemia,
 - o elettroforesi proteica,
 - o sideremia
- Ogni 12 mesi:
 - o C3, C4, ANA
 - o HCV RNA
 - o Ecografia epato-splenica
- Valutazioni da eseguire su indicazione clinica e dopo i 10 anni d'età ogni 5 anni
 - o TC polmonare ad alta risoluzione
 - o TC dei seni nasali e paranasali

Una scheda degli esami da eseguire per la diagnosi ed il follow up è riportata in allegato 1.

3. Terapia

3.1 Terapia specifica

Trattamento sostitutivo con immunoglobuline

L'efficacia della terapia sostitutiva con immunoglobuline è stata già documentata negli anni '60. È ormai chiaro che tutti i pazienti, affetti da immunodeficienza, con livelli sierici di IgG ridotti e con difetto di risposta anticorpale devono essere sottoposti a terapia con immunoglobuline. La via di somministrazione può essere intramuscolare, sottocutanea o endovenosa. Attualmente il trattamento di scelta è quello endovenoso (IVIG), con dosaggi di 400 mg/kg/mese, terapia che consente di raggiungere livelli sierici di IgG > 500 mg/dl, concentrazione necessaria per la profilassi delle principali infezioni. Lo schema di trattamento, e cioè il dosaggio di IgG da somministrare e l'intervallo tra una somministrazione e la successiva, va individualizzato, in quanto esistono pazienti con un catabolismo accelerato che necessitano di dosi più alte o di un intervallo più ravvicinato tra le somministrazioni. L'esperienza con la terapia con IVIG, iniziata nei primi anni '80, ha dimostrato che questo può essere considerato un trattamento salvavita. Gli effetti collaterali della terapia con immunoglobuline, sia immediati (rash cutaneo, febbre, dolori muscolari, orticaria, cefalea, broncospasmo, ipotensione fino allo shock anafilattico) che a lungo termine (è stata ampiamente documentata la trasmissione di agenti infettivi, quali il virus dell'epatite C) possono essere controllati con la sospensione dell'infusione e l'uso di steroidi o adrenalina (in caso di reazioni immediate) e con la rigorosa applicazione della normativa vigente sugli emoderivati (per la prevenzione del rischio infettivo).

Come iniziare il trattamento?

Illustrare dettagliatamente e far firmare il consenso informato (si tratta di terapia con emoderivati)

Registrare il tipo di preparato, il lotto e la scadenza in cartella

- Per i bambini si fa riferimento alle indicazioni del protocollo XLA:
 - Iniziare l'infusione secondo questo schema (bambino sopra i 20 Kg):
 - prima ora: 30 ml
 - seconda ora: 60 ml
 - terza ora: 90 ml
 - quarta ora: 120 ml
 - ore successive: 120 ml/ora
 - L'incremento progressivo della velocità di infusione va praticato senza fretta ma adattato al singolo paziente: se questo presenta malessere nel corso dell'infusione, soprattutto nel corso delle prime infusioni, la velocità va subito rallentata.
 - Se il paziente ha un peso inferiore ai 20 Kg, la velocità di infusione non deve comunque superare i 60 ml/ora.
- Per gli adulti:
 - Iniziare la prima infusione in doppia via con soluzione fisiologica (S.F.) o soluzione glucosata (S.G.) (a seconda del prodotto usato, vedi foglio illustrativo del singolo preparato) somministrando solo due o tre gocce del preparato e poi sospendere per circa 15 minuti somministrando solo S.F. o S.G. In assenza di reazioni riprendere la somministrazione di IVIG alla dose di 30 ml nella prima ora (circa 10 gtt al minuto). In assenza di reazioni aumentare la velocità di infusione a 60 ml/ora (circa 20 gtt al minuto). Non somministrare alla prima infusione più di 2.5 gr di IVIG. In assenza di reazioni precoci e tardive, il giorno successivo effettuare una seconda infusione di IVIG con lo schema già descritto per una dose totale di 5 gr. Il terzo giorno, sempre in assenza di reazioni precoci e tardive somministrare ancora 5 gr di IVIG (pazienti di peso superiore a 40 kg). Le somministrazioni successive andranno programmate secondo lo schema sopra riportato con un intervallo di 15 giorni nei primi sei mesi e successivamente adeguando l'intervallo (ogni 10-15-21 giorni) in base ai livelli sierici di IgG pre-infusionali.)

Cosa fare prima di ogni infusione:

- Anamnesi,
- Esame Obiettivo,
- Registrazione prodotto, lotto e scadenza in cartella

Reazioni alla somministrazione di Immunoglobuline per via endovenosa

Gli effetti collaterali legati alla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa sono di due tipi principali:

- 1) reazioni allergiche e/o infiammatorie, che possono essere di natura vasomotoria o anafilattoidi e vere reazioni anafilattiche;
- 2) trasmissione di agenti infettivi per via endovenosa

Reazioni allergiche e/o infiammatorie

Le reazioni di natura vasomotoria o anafilattoidi sono caratterizzate dalla comparsa, in genere entro i primi 30 minuti dall'inizio della infusione, di dolore addominale, dolore lombare, nausea e vomito, febbre, cefalea, mialgie e astenia che possono durare anche per alcune ore dopo il termine della infusione. In genere non si ha dispnea né ipotensione.

Queste reazioni compaiono in genere durante le prime infusioni e in occasione di episodi infettivi multipli e cronici in quanto è verosimilmente in gioco una reazione di tipo Herxheimer con liberazione massiva di endotossine da parte dei numerosissimi batteri distrutti a opera delle immunoglobuline infuse.

Cosa fare:

- a) Sospendere l'infusione; l'infusione può essere poi ripresa dopo alcuni minuti diminuendone la velocità.
- b) Se è presente febbre e/o cefalea e/o mialgie somministrare salicilati (10-20 mg/Kg) oppure paracetamolo (10 mg/Kg) prima della ripresa dell'infusione.
- c) Nelle infusioni successive a quella in cui il paziente ha presentato sintomi sistemici è opportuno somministrare prima dell'infusione corticosteroidi e antistaminici per via endovenosa circa 1 ora prima dell'inizio dell'infusione. Se l'unico sintomo presentato è stato la febbre è sufficiente premedicare con paracetamolo.
- d) Se la reazione è stata severa, si raccomanda di provare un preparato ottenuto con un diverso metodo di preparazione; il nuovo preparato va infuso con gli stessi accorgimenti di una prima infusione.

Reazioni anafilattiche

Reazioni anafilattiche che si presentano con i sintomi classici di una reazione anafilattica IgE-mediata: dispnea, orticaria, vomito, collasso cardiocircolatorio e perdita di coscienza fino al vero e proprio shock. Sono rare e in genere compaiono nel corso delle prime infusioni e all'inizio della infusione.

Cosa fare:

- a) Sospendere immediatamente l'infusione e chiamare il rianimatore.
- b) Somministrare adrenalina 1:1000 sottocute alla dose di 0.01 ml/Kg ripetibile dopo 15 minuti. Se non vi è pronta ripresa delle condizioni generali e cardiocircolatorie, somministrare adrenalina 1:10.000 endovenosa alla dose di 1 ml in bolo (indipendentemente dal peso del paziente) seguito da infusione continua endovenosa di 1-4 µg/Kg/minuto della stessa soluzione fino alla ripresa della pressione arteriosa.
- c) È fondamentale mantenere pervio l'accesso venoso, precedentemente utilizzato per l'infusione delle immunoglobuline, che potrà essere necessario in caso di shock per somministrare liquidi e farmaci d'emergenza (oltre all'adrenalina anche altri vasoattivi e broncodilatatori).
- d) L'infusione non andrà assolutamente ripresa anche se si ha una pronta ripresa del paziente.
- e) Nel caso di un soggetto che ha presentato una reazione anafilattica la successiva infusione di immunoglobuline endovena va praticata in ambiente con assistenza rianimatoria, secondo le modalità indicate per una prima infusione e con un preparato differente. Se la reazione dovesse ripetersi, la terapia con immunoglobuline endovena va sospesa e va iniziata una antibiotico profilassi continuativa con una cefalosporina o con cotrimossazolo ad un dosaggio pari alla metà/un terzo della dose da somministrare in unica dose serale.

I dati così raccolti possono costituire la base per specifici accertamenti di laboratorio, per una sorveglianza nazionale delle reazioni avverse gravi alla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa e per la programmazione di adeguate e sicure strategie di intervento.

Trasmissione di agenti infettivi per via endovenosa.

Le attuali leggi sul controllo degli emoderivati dovrebbero consentire di affermare che allo stato attuale delle conoscenze le IVIG possono considerarsi sicure per quanto riguarda i virus conosciuti. Come è noto però, in passato si sono verificati episodi di trasmissione di infezione di virus dell'epatite C (HCV) in pazienti con CVID sottoposti a trattamento con IVIG. Pertanto ogni paziente già in trattamento dovrebbe essere stato sottoposto a ripetuti controlli per la ricerca del genoma virale (HCV RNA). Anche se secondo i dati dell'FDA (Food and Drug Administration) non si conoscono casi di trasmissione da HCV da quando sono state introdotte le procedure di inattivazione virale, è comunque di estrema importanza mantenere aggiornata la sorveglianza della trasmissione di malattie virali da somministrazione di IVIG.

Cosa fare:

Al riguardo per ogni paziente incluso nel presente protocollo suggeriamo di conservare una aliquota di siero prelevata

ogni anno a -80°C . Inoltre in tutti i pazienti la ricerca dell'HCV RNA va ripetuta almeno una volta l'anno.

Nota: in Italia la terapia sostitutiva per via endovenosa può essere effettuata solo in ambito ospedaliero; la somministrazione per via sottocutanea viene effettuata anche con auto somministrazione domiciliare dopo training presso il centro di riferimento.

3.2 Trattamento degli episodi infettivi

Infezioni delle alte vie respiratorie

Riniti purulente, otiti, sinusiti: vanno trattate con antibioticoterapia fino a completa risoluzione della sintomatologia. Nella scelta dell'antibiotico ci si basa su considerazioni di tipo epidemiologico che riconoscono nell'*H. influenzae*, nello *S. pneumoniae* e nella *N. catharralis* i patogeni più frequentemente in causa (tabella 4).

Tabella 4. Terapia delle riniti purulente, otiti, sinusiti

Antibiotico	Dosaggio adulti (mg/die)	Dosaggio bambini (mg/kg/die)	N° somministrazioni	Via
Amoxicillina	500-1000	40	3	os
Amoxicillina/ac. Clavulanico	1000	50	2	os
TMP/SMX	800/160	7/35	2	os
Cefixime	400	8	1	os
Cefaclor	250	40	3	os
Ceftriaxone	1000	40-80	1	im
Claritromicina	250	15	2	os
Azitromicina	500	10	1	os

La durata del trattamento delle otiti è di circa 10 gg, mentre quello delle sinusiti è di circa 3 settimane. La terapia antibiotica per via parenterale è raccomandata nel caso di complicanze come la mastoidite e la cellulite.

Sinusite cronica e poliposi nasale. Valutare con i consulenti otorinolaringoiatri l'indicazione per una rinoscopia e l'eventualità di un trattamento chirurgico.

Infezioni delle basse vie respiratorie

Polmoniti. Effettuare sempre un esame colturale dell'espettorato per l'individuazione del patogeno responsabile ed in base all'antibiogramma modificare la terapia antibiotica empirica che va comunque iniziata subito alla diagnosi. In caso di sospetto clinico di polmonite da *Pneumocystis carinii* è necessaria la conferma diagnostica con BAL. Lo schema terapeutico si avvale di associazione tra Dapsone +TMP oppure TMP/SMZ.

Tutti i pazienti con COVID devono seguire un programma di fisioterapia respiratoria con programmi stabiliti con il fisiatra. Inoltre, dal momento che studi recenti dimostrano che esiti polmonari permanenti (bronchiectasie) sono dimostrabili anche in pazienti asintomatici, è raccomandabile che tutti i pazienti eseguano una TC polmonare ad alta risoluzione su indicazione clinica e dai 10 anni di età ogni 5 anni.

Infezioni intestinali

La diagnosi va effettuata con esami colturali ripetuti segnalando al laboratorio analisi il quesito microbiologico specifico (*Giardia lamblia*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *E.coli enteropatogeni*, *Cryptosporidium*) e se necessario (negatività dell'esame colturale delle feci e persistenza della sintomatologia) con l'esame biotico della mucosa digiunale in corso di EGDS. Il trattamento è indicato in tabella 5.

Tabella 5. Terapia antibiotica delle infezioni intestinali

Patogeno	Farmaco	Dosaggio (bambino)	Dosaggio (adulto)
<i>Giardia lamblia</i>	Metronidazolo*	15 mg/kg/die in 3 somm. per 5 gg.	250 mg 3 volte al dì per 5 gg
	Tinidazolo*	50 mg/kg in unica dose (max 2 gg)	2 gr in unica dose
	Furazolidone	6 mg/kg/die in 4 somm. per 7-10 gg.	100mg 4 volte al dì per 10 gg
	Albendazolo	400 mg/die in dose unica per 5 gg.	400mg in dose unica per 5 gg
	Paromomicina		10mg/kg 3 volte al dì per 7 gg
<i>Campylobacter</i>	Eritromicina	50 mg/kg/die in 4 somm. per 5-7 gg.	500mg 4 volte al dì per 7 gg
	Ciprofloxacina		500mg 2 volte al dì per 5 gg
	Azitromicina		500 mg in dose unica per 3 gg

Yersinia	Cefotaxime		
	Tetracicline		
	Aminoglicosidi		
	Cotrimoxazolo		
Salmonella	Ampicillina		
	Ciprofloxacina		
Shigella	TMP/SMX		
Cryptospridium	Paromomicina+ azitromicina		
H.pylori	Claritromicina+ metronidazolo o amoxicillina		
*Metronidazolo: di prima scelta			
*Tinidazolo: di prima scelta			

Epatiti

La suscettibilità dei pazienti con CVID ai virus epatotropi è legata più che alla malattia di base, al maggior rischio di esposizione agli emoderivati (trasfusioni, plasma, immunoglobuline). Sono stati documentati in passato episodi di trasmissione di virus dell'epatite C con IVIG, per cui tutti i pazienti già in trattamento al momento della compilazione di questo protocollo dovrebbero essere già stati più volte sottoposti alla ricerca dell'HCV RNA. Attualmente non sono stati più segnalati nuovi casi di trasmissione; comunque, essendo sottoposti a terapia con emoderivati, tutti i pazienti in trattamento con IVIG devono essere testati per la ricerca dell'HCV RNA una volta l'anno, o in occasione di elevazione non spiegata delle transaminasi.

La diagnosi di epatopatia cronica va effettuata utilizzando come metodica strumentale non invasiva la ecografia epato-splenica che in tutti i pazienti con CVID deve essere effettuata alla diagnosi e successivamente con cadenza annuale. Tale indagine consente di valutare la presenza di una eventuale epatomegalia, della ecogenicità del parenchima epatico, la presenza di una splenomegalia (presente in più del 50% dei pazienti con CVID) e la ecogenicità del parenchima splenico, la presenza di milze accessorie (spesso presenti), e la eventuale presenza di linfonodi addominali di dimensioni aumentate o di aspetto patologico.

3.3 Valutazione dello stato nutrizionale ed interventi terapeutici

Come già illustrato nella descrizione della sintomatologia clinica, circa la metà dei pazienti con CVID presenta diarrea cronica, che negli anni può evolvere verso un quadro di malassorbimento moderato.

I pazienti dovrebbero pertanto essere sottoposti ad una periodica valutazione dello stato nutrizionale attraverso parametri antropometrici e biochimici:

- Peso corporeo
- Altezza
- Body mass index (BMI)
- Albuminemia
- Colinesterasi sierica

Nei pazienti con alterazioni dello stato nutrizionale, oltre alla terapia causale specifica (trattamento della infestazione da *Giardia lamblia*, delle infezioni, o delle patologie infiammatorie croniche intestinali) deve essere intrapreso un programma di nutrizione basato su un regime dietetico corretto e su una terapia enterale con integratori alimentari, secondo uno schema personalizzato da concordare con il nutrizionista dell' Ospedale di riferimento.

3.4 Diagnosi e trattamento delle complicità autoimmuni

Le diverse patologie autoimmuni che possono insorgere nei pazienti con CVID devono essere diagnosticate con i criteri specifici di ciascuna patologia. Ovviamente, il difetto anticorpale rende di difficile interpretazione le indagini basate sulla presenza di autoanticorpi che possono (non sempre) risultare negativi. Andranno pertanto utilizzati prevalentemente i criteri clinici, e le indagini strumentali (non invasive ed invasive) mirate alla diagnosi di patologia di organo. Una volta accertata la diagnosi i pazienti devono essere sottoposti alle terapie specifiche per ciascuna patologia (terapia immunosoppressiva, steroidea ecc...) con i dosaggi e gli schemi terapeutici normalmente utilizzati. La presenza della immunodeficienza non è una condizione che controindica il trattamento che va ridotto o sospeso solo in corso di infezione acuta. Particolare attenzione deve essere posta al monitoraggio di infezioni croniche (sinusiti, otiti,

broncopneumopatia cronica con bronchiectasie, giardiasi intestinale) e al loro trattamento che dovrebbe essere mirato alla sterilizzazione dei focolai infettivi. Dal momento che le IVIG rappresentano un farmaco di provata efficacia in alcune delle patologie autoimmuni (porpora trombocitopenica autoimmune e altre citopenie autoimmuni, polineuropatia infiammatoria cronica, dermatomiosite) e suggerito come possibile trattamento di altre (LES, AR, Sclerosi sistemica, S. di Sjögren, Vasculiti sistemiche) è ovvio che tale trattamento dovrebbe essere sempre preso in considerazione nei pazienti con CVID e patologie autoimmuni. In questi casi il dosaggio illustrato nello schema di terapia sostitutiva deve essere aumentato fino a raggiungere i dosaggi considerati terapeutici in queste patologie (2g/kg di peso corporeo, frazionato in un numero di somministrazioni variabili per 1-5 giorni consecutivi/mese, a seconda della patologia).

Agammaglobulinemia X-recessiva

1. Inquadramento della malattia

L'XLA o malattia di Bruton è il prototipo delle immunodeficienze di tipo umorale. Colpisce i maschi ed è caratterizzata da bassi/assenti livelli di immunoglobuline sieriche e da assenza dei linfociti B circolanti. Questi pazienti non sono in grado di produrre anticorpi. La causa è da ricondurre ad una mutazione del gene *BTK* localizzato sul cromosoma X, che codifica per una proteina con attività chinasi denominata btk (Bruton tyrosine kinase) indispensabile per la normale differenziazione dei linfociti B.

Aspetti biochimici e genetici della malattia

La XLA è dovuta a mutazioni del gene *Btk*, localizzato sul braccio lungo del cromosoma X (Xq21.3-22). Questo gene codifica per una tirosinchinasi citoplasmatica denominata "Bruton's tyrosine kinase" (da qui l'acronimo *Btk*) in onore di Odgen Bruton che descrisse la malattia nel 1952. Questa proteina è espressa nei linfociti B, nei mastociti, nelle cellule eritroidi e mieloidi ma non nei linfociti T, il che spiega perché nei pazienti affetti da XLA non sono presenti alterazioni numeriche né funzionali dei linfociti T. Non è chiaro invece perché il difetto di *Btk* causi un blocco nella maturazione/differenziazione dei soli linfociti B e non delle cellule mieloidi o eritroidi. Probabilmente queste cellule, a differenza dei B linfociti, possiedono altre proteinchinasi che vicariano la funzione della *Btk* difettiva.

Il gene *Btk* è composto di 19 esoni che codificano per una proteina di 659 aminoacidi nella quale si riconoscono diverse regioni con funzioni differenti. Vi è una regione SH1 nella quale è localizzata l'attività chinasi; una regione SH2 che lega i residui di tirosina fosforilata; una regione SH3 che interagisce con sequenze ricche in prolina; regioni TH e PH implicate nelle interazioni proteina-proteina. In breve, queste proteine contengono da una parte sequenze aminoacidiche con attività chinasi in grado di fosforilare alcuni aminoacidi e dall'altra sequenze aminoacidiche in grado di riconoscere sequenze fosforilate. Questa struttura favorisce una interazione proteina-proteina del tipo a cascata: regioni SH2 di una proteina interagiscono con sequenze fosforilate presenti su un'altra proteina che a sua volta, attraverso la regione chinasi SH1 ne fosforila un'altra creando così la base per l'interazione con un'altra proteina. Attraverso questa interazione a cascata si realizza la trasduzione del segnale di attivazione del linfocito B al nucleo dove vengono attivati i geni che sono essenziali nei processi di maturazione e differenziazione degli stessi linfociti B. Mutazioni in una qualsiasi di queste regioni del gene *Btk* danno luogo ad una proteina difettiva che interrompe la trasduzione del segnale e da origine al fenotipo clinico/immunologico della XLA. Infatti, l'analisi di mutazione del gene *Btk* di 282 pazienti affetti da XLA afferenti al registro europeo ha evidenziato che le mutazioni si distribuiscono, con tipologia e frequenza diversa, lungo tutto il gene. Circa un terzo delle mutazioni sono missenso (sostituzioni nucleotidiche che comportano modificazioni di un singolo aminoacido), un quinto sono delezioni, un sesto mutazioni al sito di "splicing" (sito di giunzione introne-esone), un settimo sono mutazioni nonsense (sostituzioni nucleotidiche che introducono un codone di stop) e un decimo inserzioni. Le mutazioni missenso sono risultate più frequenti nelle regioni SH1 e SH2, mentre nessuna mutazione missenso è stata a tutt'oggi riportata nelle regioni TH e SH3.

I vari tentativi di correlare il tipo di mutazione con il fenotipo clinico/immunologico di XLA sono risultati inconcludenti.

2. Diagnosi

2.1 Quadro clinico

Clinicamente questa malattia si manifesta verso la fine del primo anno o nel corso del secondo anno di vita con un'aumentata suscettibilità alle infezioni soprattutto da patogeni extracellulari. Tuttavia, se le condizioni ambientali sono favorevoli, l'esordio può verificarsi anche più tardivamente. I bambini con XLA vengono quasi sempre alla attenzione del medico per infezioni respiratorie ricorrenti soprattutto otiti medie purulente e broncopneumoniti. Di regola sono in causa batteri piogeni soprattutto pneumococchi, stafilococchi, *H. Influenzae* e, meno frequentemente, streptococchi. Le infezioni hanno spesso un decorso grave ma rispondono alla somministrazione di antibiotici, salvo recidivare dopo pochi giorni o settimane dalla sospensione della terapia.

Anche sepsi, meningiti, piodermiti, osteomieliti o artriti possono costituire i sintomi di esordio della XLA. La sepsi è presente come sintomo di esordio nel 5-10 % dei casi, mentre è molto meno frequente durante il follow-up, quando cioè è stata iniziata la terapia sostitutiva con immunoglobuline. Nella maggior parte dei casi è secondaria ad un processo infettivo localizzato come piodermite, cellulite, polmonite, ascesso, osteomielite. In ordine di frequenza, i patogeni responsabili sono lo *Pseudomonas*, l'*H. influenzae*, lo *St. aureus* e la *Salmonella*.

Le meningoencefaliti rappresentano il sintomo di esordio nel 5% dei casi e sono quasi sempre di natura batterica, a differenza di quelle che compaiono più tardivamente, in corso di terapia sostitutiva, che sono preferenzialmente di natura virale e dovute, per la maggior parte a enterovirus (Echovirus, Coxsackievirus) o herpes virus. La forma più frequente di encefalite virale è quella da echovirus. I sintomi di sospetto o di presentazione di un'encefalite da echovirus sono di tipo comportamentale e neurologico (cambiamento dell'umore, riduzione delle capacità di apprendimento, irritabilità, depressione, atassia, parestesia, cefalea), o possono mimare una sindrome dermatomiositica (edema duro, rash cutaneo, miosite); il quadro clinico può presentarsi anche all'improvviso con febbre, cefalea e convulsioni.

Frequenti all'esordio (20% dei casi) sono le artriti localizzate preferenzialmente alle ginocchia e alle caviglie che regrediscono rapidamente in seguito a terapia sostitutiva con immunoglobuline. Nella maggior parte dei casi l'eziologia di queste artropatie rimane sconosciuta sebbene la risposta al trattamento sostitutivo e talvolta alla terapia antibiotica suggerisca una causa infettiva, forse batterica. È sempre indicata un'artrocentesi con successivo esame morfologico e colturale del liquido articolare per documentare la natura dell'infiammazione. Nei pochi casi di artrite batterica con coltura del liquido articolare positiva, i patogeni isolati appartenevano alla famiglia dei micoplasmi (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma species*).

All'esordio non è eccezionale una neutropenia (probabilmente di origine tossica) che regredisce rapidamente con la terapia sostitutiva.

L'esordio può verificarsi poco dopo vaccinazione antipolio orale (vaccino di Sabin con virus vivo attenuato) con tutti i sintomi di una poliomielite paralitica (VAPP: Vaccine Associated Paralytic Poliomyelitis); non è chiara la ragione per cui il virus attenuato può provocare la malattia nei soggetti affetti da XLA. La VAPP può condurre ad exitus o esitare in paralisi flaccida ed atrofia muscolare.

Molto raro è l'esordio con diarrea cronica e cachessia, esordio più tipico di una immunodeficienza combinata grave. Più frequente (nel 10% dei casi) è l'esordio con una gastroenterite acuta di natura infettiva (*Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Giardia*) o con sintomi gastrointestinali subacuti.

Scarsi sono i dati circa la presenza di disturbi intestinali da celiachia o malattie infiammatorie croniche dell'intestino che vanno comunque sempre escluse in presenza di sintomi intestinali cronici mediante biopsia intestinale.

Complicanze

Con l'adozione della terapia sostitutiva, le complicanze più temibili sono diventate: la broncopneumopatia cronica, l'encefalite e i tumori.

La broncopneumopatia cronica è relativamente frequente nei soggetti agammaglobulinemici in cui la diagnosi è stata posta con ritardo e che quindi non hanno beneficiato precocemente dell'effetto protettivo della terapia sostitutiva oppure in quei soggetti che per varie ragioni non hanno eseguito correttamente tale terapia per scarsa compliance o perché la terapia sostitutiva è stata condotta con un dosaggio insufficiente oppure con un intervallo tra le somministrazioni troppo prolungato o con utilizzo di immunoglobuline per via intramuscolare (quindi con un dosaggio insufficiente), tutte condizioni queste che non consentono di mantenere livelli di IgG sieriche protettivi nei confronti degli agenti infettivi delle vie respiratorie. Peraltro, l'aver contratto prima della diagnosi anche un solo episodio di broncopneumonite aumenta il rischio di sviluppare nel tempo una pneumopatia cronica, a dispetto di una appropriata terapia sostitutiva. Il recidivare delle infezioni respiratorie delle basse vie porta col tempo alla comparsa di bronchiectasie, di aree atelettasiche e/o enfisematose e quindi a una progressiva insufficienza respiratoria. L'insufficienza respiratoria è la causa più frequente di morte in questi pazienti: il 38% delle morti è da attribuire a questa complicanza.

Un'altra complicanza assai frequente, meno grave ma molto invalidante per il paziente, è la sinusopatia cronica presente pressoché costantemente dopo la prima o seconda decade di vita e scarsamente influenzata nel suo decorso dalle immunoglobuline endovena e dal trattamento antibiotico. Si accompagna frequentemente a poliposi nasale la cui patogenesi è sconosciuta e non appare correlata con la presenza di atopia.

L'encefalite da enterovirus, in modo particolare da echovirus, si presenta con una frequenza del 5-15% dei pazienti con XLA e ha una prognosi infausta nella maggior parte dei casi.

Anche i tumori rappresentano una complicanza della XLA. A seconda delle varie casistiche è stata riportata un'alta prevalenza di linfomi e di tumori del colon-retto. Questi ultimi, in particolare, sono stati osservati nella XLA con una frequenza di 30 volte superiore all'atteso.

Un'altra complicanza, legata quest'ultima al trattamento sostitutivo con immunoglobuline endovena più che alla malattia, è l'infezione da virus dell'epatite C. Il rischio di trasmissione di questa infezione può essere adeguatamente controllato da un adeguato trattamento fisico-chimico e da attenta sorveglianza degli emoderivati.

Dai dati della letteratura risulta una mortalità di questi pazienti del 15-20% e l'età media del decesso varia a seconda della causa di morte (Tabella 6). Le cause più frequenti sono per insufficienza respiratoria e per encefalite in modo particolare da Echovirus.

Tabella 6. Cause di morte in 30/170 pazienti con XLA riportati in tre diverse casistiche (Lederman e Winkelstein, 1985, n=96; Hermaszewski Webster, 1993, n=44; Ochs, non pubblicati n=30). (Da Primary Immunodeficiency Diseases, eds Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, Oxford University Press 1999)

Causa di morte	Numero di pazienti	Età media alla morte (anni) (range)
Infezioni polmonari (acute/croniche)	9	20 (10-27)
Infezioni da enterovirus		
- ECHO	10	12 (6-23)
- Coxsachie	1	28
- Polio (vaccinico)	1	4
Infezioni da adenovirus	1	14
epatite	3	12 (10-24)
Infezione grave da Stafil.	2	23 (20-26)
amiloidosi	1	Non nota
Mal. Infiammat. Intestinale	1	Non nota

Gli studi cui si fa riferimento nella tabella sono gli unici sulla XLA e molti dei pazienti inclusi sono stati diagnosticati prima o durante gli anni '70 quando non erano disponibili le immunoglobuline per via endovenosa. È pertanto verosimile che il tasso di mortalità per i pazienti diagnosticati durante e dopo gli anni '80 sia diminuito rispetto a quello dei pazienti diagnosticati prima. Dati al riguardo sono comunque carenti.

2.2 Criteri diagnostici

Secondo quanto stabilito dal WHO nel 1994 la diagnosi di XLA si pone in presenza dei seguenti criteri:

- Pazienti di sesso maschile
- Esordio dei sintomi nei primi anni di vita
- Assenza di linfociti B circolanti
- Livelli di IgG < 200 mg/dl con IgA e IgM indosabili; risposta anticorpale a stimoli antigenici assente
- Immunità cellulo-mediata nella norma

Se tutti questi criteri sono soddisfatti ma non è documentabile la presenza in più generazioni dell'ascendenza materna di altri maschi affetti (condizione peraltro meno frequente della forma a presentazione sporadica), non si può comunque porre diagnosi certa di XLA. Vi sono infatti altre forme di immunodeficienza (es. agammaglobulinemie autosomiche recessive) che si presentano con un fenotipo clinico ed immunologico non differenziabile dalla XLA per le quali il difetto genetico è stato identificato in mutazioni del gene che codifica per la catena μ , per la proteina Ig α del BCR (*B cell receptor*) o per la porzione λ -5 della "surrogate light chain". Per converso, sono state recentemente riportate forme atipiche di XLA (livelli di IgG >200, presenza di linfociti B circolanti anche fino al 2%) riconducibili a mutazioni del gene per la BTK.

Alla luce di queste considerazioni, i criteri diagnostici del WHO non sono più considerati adeguati per la diagnosi di XLA e pertanto sono stati elaborati alcuni criteri che consentono di porre la diagnosi a diversi livelli di certezza.

1) Diagnosi definitiva di XLA.

Soggetti di sesso maschile con meno del 2% di linfociti B circolanti con almeno una delle seguenti caratteristiche:

- mutazione del gene *BTK*
- assenza dell'RNAm per la *btk* nei neutrofili o nei monociti
- assenza della proteina *btk* nei neutrofili, nei monociti o nelle piastrine
- cugini, zii o nipoti materni con meno del 2% di linfociti B circolanti.

2) Diagnosi probabile di XLA.

Soggetti di sesso maschile con meno del 2% di linfociti B circolanti, con tutte le seguenti caratteristiche:

- esordio delle infezioni ricorrenti entro i primi 5 anni di vita
- livelli di tutti gli isotipi di immunoglobuline sieriche inferiori al valore medio per età meno due volte la deviazione standard
- assenza delle isoemoagglutinine e/o bassa risposta agli antigeni vaccinali

3) Diagnosi possibile di XLA.

Soggetti di sesso maschile con meno del 2% di linfociti B circolanti con una delle seguenti caratteristiche:

- esordio delle infezioni ricorrenti entro i primi 5 anni di vita
- livelli di tutti gli isotipi delle immunoglobuline sieriche inferiori al valore medio per età meno due volte la deviazione standard
- assenza delle isoemoagglutinine e/o bassa risposta agli antigeni vaccinali

Per la diagnosi in soggetti di sesso maschile:

- valori di linfociti B circolanti (CD19 e CD20) inferiori al 2%, preferibilmente in due determinazioni separate, e percentuale di linfociti T (CD3, CD4 e CD8) nella norma;
- livelli di IgG sieriche inferiori a:
 - o 200 mg/dl nei lattanti di età < 12 mesi
 - o 500 mg/dl nei bambini di età > 12 mesi
 - o
 - o livelli di IgG normali con IgA e IgM inferiori a 2DS

Una scheda degli esami da eseguire per la diagnosi ed il follow up è riportata in allegato 1.

2.3 Test genetico

Come già ricordato in precedenza la diagnosi di certezza di XLA può essere posta sulla base del solo fenotipo clinico/immunologico solamente in presenza di una storia familiare positiva (presenza di maschi affetti anche in altre generazioni della linea materna). Nel caso invece di pazienti con storia familiare negativa e quindi a presentazione sporadica (circa il 70% dei casi), la diagnosi di certezza di XLA può essere posta soltanto con l'analisi di mutazione del gene *Btk*. Questa analisi consente infatti di distinguere dalla XLA le forme di immunodeficienza che con essa condividono lo stesso fenotipo clinico/immunologico ma che riconoscono come causa mutazioni di geni autosomici quali quelli che codificano per la catena μ delle IgM, o per la catena α del BCR o per la porzione λ -5 della "surrogate light chain" (forme autosomiche recessive).

Distinguere le forme X-recessive dalle autosomiche recessive è di estrema importanza anche per un corretto consiglio genetico.

Identificazione dello stato di portatore

Posta diagnosi certa di XLA è importante verificare se la madre è portatrice della malattia. Lo stato di portatore di malattia non si associa ad alcuna sintomatologia clinica né ad alcuna alterazione dei parametri immunologici.

Se sono presenti più maschi affetti in diverse generazioni della linea materna, la condizione di portatrice sana della madre è sicura e quindi non è necessaria la conferma mediante analisi molecolare.

Il problema si pone in assenza di maschi affetti in altre generazioni. In questo caso l'identificazione dello stato di portatore della malattia è di estrema importanza per il consiglio genetico: se portatrice, la madre presenta un rischio del 50% di trasmettere la malattia nelle gravidanze successive ai feti di sesso maschile; se non è portatrice - e quindi la malattia potrebbe essere insorta per una mutazione de novo nelle cellule germinali - il rischio di ricorrenza di prole affetta può essere considerato pressoché nullo. A questo fa eccezione il solo caso di mosaicismo germinale, condizione nella quale, a livello ovarico, la mutazione è presente in una quota dal più al meno rilevante delle cellule della linea germinale. L'identificazione dello stato di portatore di malattia va esteso anche agli altri collaterali di sesso femminile del ramo materno (zie materne, sorelle del paziente) in età fertile (età superiore ai 14 anni). In questo caso l'indicazione sussiste sia in presenza che in assenza di una storia familiare positiva.

Lo stato di portatore può essere dimostrato mediante analisi di mutazione del gene *Btk* oppure studiando il pattern di inattivazione del cromosoma X.

Diagnosi prenatale

Come per tutte le malattie a gene responsabile noto, anche nelle portatrici di XLA è possibile la diagnosi prenatale. Prima di procedere alla diagnosi prenatale, è indispensabile che la coppia venga avviata a consulenza genetica, nel corso della quale dovranno anche essere illustrate in dettaglio le caratteristiche della malattia e le possibilità di cura attualmente disponibili.

3. Terapia

3.1 Terapia specifica

Terapia sostitutiva con immunoglobuline

La somministrazione di Immunoglobuline Umane Standard deve essere effettuata al fine di ottenere un dosaggio tale da consentire che i livelli di IgG sieriche si mantengano sempre al di sopra dei 500 mg/dl.

Preparato: tutti i preparati attualmente disponibili in Italia possono essere considerati ugualmente efficaci. Tuttavia non possono essere considerati equipollenti quanto ad effetti collaterali. Pertanto, se un paziente tollera bene un preparato è opportuno che continui il trattamento con questo preparato, per converso, di fronte al ripetersi di effetti collaterali è bene provare un preparato ottenuto con una differente metodica di preparazione.

Dosaggio:

Il dosaggio di 400 mg/kg/21 giorni consente in genere di mantenere livelli di IgG sieriche superiori a 500 mg/dl, limite considerato protettivo.

Se i livelli sierici di IgG, controllati prima di ogni infusione, risultano < 500 mg/dl è opportuno aumentare il dosaggio di IVIG a 500 mg/kg/21 giorni o ridurre l'intervallo di tempo tra le somministrazioni di IVIG a 15 giorni.

Se i livelli sierici di IgG, controllati prima di ogni infusione, risultassero ancora < 500 mg/dl è opportuno aumentare ulteriormente il dosaggio di IVIG mantenendo l'intervallo tra 21-15 giorni.

Dosaggi superiori (600-800 mg/Kg) possono essere utilizzati nel caso di complicanze di particolare gravità (malattia polmonare cronica, diarrea cronica, malattie autoimmuni).

Come iniziare il trattamento?

Chiedere al paziente o, se questo è un minore, al genitore o a chi ne fa le veci, il consenso informato alla somministrazione delle immunoglobuline stesse dopo avere illustrato in modo dettagliato e comprensibile i benefici e i rischi di un tale trattamento.

Eeguire un prelievo ematico per:

- immunoglobuline sieriche (IgG, IgA, IgM), emocromo, transaminasi;
 - markers epatite C (HCV-RNA) e HIV (HIV-DNA);
 - azotemia, creatinina.
- Per i bambini:
- Iniziare l'infusione secondo questo schema (bambino sopra i 20 Kg):
 - prima ora: 30 ml
 - seconda ora: 60 ml
 - terza ora: 90 ml
 - quarta ora: 120 ml
 - ore successive: 120 ml/ora
 - L'incremento progressivo della velocità di infusione va praticato senza fretta ma adattato al singolo paziente: se questo presenta malessere nel corso dell'infusione, soprattutto nel corso delle prime infusioni, la velocità va subito rallentata.
 - Se il paziente ha un peso inferiore ai 20 Kg, la velocità di infusione non deve comunque superare i 60 ml/ora.

Cosa fare prima di ogni infusione:

Raccogliere una attenta anamnesi delle infezioni recenti e un accurato esame obiettivo. La presenza di febbre in atto (> 38.5 °C) costituisce di regola una indicazione a rinviare la somministrazione di immunoglobuline endovena.

Registrare in cartella clinica la quantità e il numero di lotto del preparato di immunoglobuline da somministrare.

Prelevare un campione ematico ed inviarlo al Laboratorio per la determinazione delle immunoglobuline sieriche. I valori vanno controllati prima di ogni infusione per le prime 4 infusioni e comunque fino al raggiungimento di livelli di IgG > a 500 mg/dl.

In seguito, vanno controllati prima di ogni 4^a infusione secondo lo schema sottoriportato.

Ogni 3 mesi eseguire le prove di funzionalità epatica (SGOT, SGPT) e renale (azotemia, creatinina). Nel caso risultassero alterate le transaminasi, va eseguita la ricerca dell'HCV-RNA, secondo lo schema riportato in tabella 7.

Tabella 7.

Tempo 0 (prima della 1° infusione)	Prima di 2°, 3°, 4° infusione	Ogni 4° infusione
Emocromo	Immunoglobuline	Emocromo
Immunoglobuline		Immunoglobuline
SGOT, SGPT, azotemia, creatinina		SGOT, SGPT, azotemia, creatinina
HCV-RNA, HIV-DNA		

* se alterati ricercare l'HCV-RNA e altre possibili cause di aumento di transaminasi

Per le reazioni alla somministrazione di Immunoglobuline per via endovenosa vedasi quanto riportato nella sezione relativa alla CVID

3.2 Prevenzione

L'identificazione dello stato di portatore della malattia, indispensabile per un corretto consiglio genetico, è indicato per le madri dei pazienti e per i soggetti collaterali di sesso femminile del ramo materno del paziente.

Quando identificare lo stato di portatore di malattia?

Nel caso di pazienti con storia familiare negativa (presentazione sporadica) o di pazienti affetti solo nella stessa fratria e non in altre generazioni, l'identificazione dello stato di portatore trova indicazione sia nelle madri dei pazienti che nei soggetti collaterali di sesso femminile del ramo materno.

Nel caso di pazienti con storia familiare positiva (presenza di maschi affetti in generazioni differenti) la condizione di portatrice sana della madre è sicura e quindi non richiede la conferma mediante analisi molecolare. Troverà invece indicazione l'identificazione dello stato di portatore nei soggetti collaterali di sesso femminile del ramo materno.

Come identificare lo stato di portatore?

- Mediante analisi diretta di mutazione.

Questo test è indicato tutte le volte che è nota la mutazione *btk* del paziente. Se la stessa mutazione è presente allo stato eterozigote nella madre, allora la madre è una portatrice di XLA e vi è la possibilità che anche i soggetti collaterali di sesso femminile del ramo materno lo siano; se la madre risulta invece omozigote per la sequenza normale, si può concludere che non è portatrice di XLA e che lo stato di malattia nel figlio è dovuto ad una mutazione "de novo".

- Mediante analisi di inattivazione del cromosoma X.

L'analisi di inattivazione del cromosoma X per l'identificazione dello stato di portatore, è indicata nel caso di donne con figli a presentazione sporadica o con più figli affetti della stessa fratria in assenza di maschi affetti in altre generazioni, qualora non sia stata determinata la mutazione *Btk* nel paziente. Solo in un secondo tempo, e solo nel caso se ne ravveda la necessità, può essere eseguita l'analisi di mutazione che in questo caso richiede di studiare tutto il gene.

La diagnosi prenatale.

La diagnosi prenatale di XLA richiede che sia stata definita in modo non equivoco la diagnosi nella famiglia. Ogni tecnica di diagnosi prenatale invasiva (prelievo di villi coriali, amniocentesi, prelievo di sangue funicolare) comporta infatti un rischio di interruzione della gravidanza che, seppure basso (dallo 0.5% nel caso dell'amniocentesi all'1.5% nel caso della funicolocentesi), è giustificato solo da una chiara evidenza che la famiglia è effettivamente affetta da XLA.

In ogni caso, prima di procedere alla diagnosi prenatale, è indispensabile che la coppia venga avviata alla consulenza genetica, nel corso della quale dovranno anche essere illustrate in dettaglio le problematiche della malattia e le possibilità di cura attualmente disponibili.

In previsione della diagnosi prenatale va contattato il centro coordinatore per definire i dettagli tecnici di prelievo e di invio del materiale. Qui di seguito si forniscono alcune note di tipo tecnico.

Nel caso di famiglie XLA con mutazione nota, la diagnosi prenatale si effettua sul prelievo di villo coriale (a partire dalla 10a settimana di gravidanza) o di liquido amniotico (alla 16 a -18 a settimana).

Su questo materiale si procede nel seguente modo:

- estrazione del DNA dal campione
- analisi del cariotipo fetale (sul medesimo campione)
- in caso di feto maschio, ricerca della mutazione sul DNA già estratto;
- sul medesimo campione di DNA è importante escludere la contaminazione da tessuti materni (mediante analisi molecolare di marcatori altamente polimorfici).

In passato, la diagnosi prenatale di XLA è stata condotta anche su sangue fetale, prelevato alla 20a settimana di gravidanza, studiando la presenza/assenza di linfociti B. Questa tecnica non trova più impiego, in quanto – per la variabilità del numero di linfociti B nel feto e per il possibile passaggio di linfociti di origine materna – sono possibili falsi negativi e falsi positivi. Per gli stessi motivi, non è possibile utilizzare a scopo di diagnosi prenatale lo studio dell'espressione della proteina BTK su cellule ottenute dopo funicolocentesi.

3.3 Trattamento degli episodi infettivi

Infezioni delle alte vie respiratorie

Riniti purulente: vanno trattate con una pronta terapia antibiotica fino a completa risoluzione della sintomatologia.

Inoltre, considerata la elevata frequenza con cui ad una banale rinite virale fa seguito una complicanza batterica, può essere indicato, a seconda della storia clinica del paziente, iniziare l'antibiototerapia in corrispondenza di ogni episodio infettivo anche banale delle vie aeree superiori.

Nella scelta dell'antibiotico da impiegare ci si basa su considerazioni di tipo epidemiologico che riconoscono nell'*H. influenzae*, nello *St. pneumoniae* e nella *M. catharralis* i patogeni più frequentemente in causa.

Tabella 8. Trattamento episodio acuto di rinite purulenta/otite/sinusite.

Ab di prima scelta	Dosaggio in mg/Kg/die	N° somministrazioni	Via
Amoxicillina	40	3	Os
Amoxicillina/ac. clavulanico	50	2-3	Os
TMP/SMX	7/35	2	os
*Ab di seconda scelta	Dosaggio in mg/Kg/die	N° somministrazioni	Via
Cefibutene	9	1	Os
Cefixime	8	1	Os
Cefuroxima acetile	20-40	2	os
Cefaclor	40	3	Os
Ceftriaxone	40-80	1	im
Claritrommicina	15	2	os
Azitrommicina	10	1	os

*nel caso di intolleranza o di mancato miglioramento della sintomatologia ai farmaci di prima scelta o nel caso di recidive

Otiti e sinusiti: vanno trattate con una pronta e adeguata terapia antibiotica. Nella scelta dell'antibiotico da impiegare nel trattamento di queste infezioni l'esecuzione di un tampone nasale o faringeo è di scarsa o nulla utilità: l'antibiotico va scelto sulla base di considerazioni epidemiologiche che vedono nell'*H. influenzae*, nello *St. pneumoniae* e nella *M. catharralis* i patogeni maggiormente in causa.

La durata del trattamento delle otiti è di 10 giorni mentre quello delle sinusiti è di circa tre settimane perché si consiglia di continuare la terapia per almeno una settimana dalla risoluzione dei sintomi.

La terapia antibiotica per via parenterale in prima istanza è raccomandata nel caso di complicanze come la mastoidite o la cellulite.

Nel caso di otiti e sinusiti recidivanti è consigliabile far seguire alla terapia dell'episodio acuto un periodo di antibiotico profilassi per circa 6 mesi (in genere il periodo autunno-inverno) utilizzando l'amoxicillina, l'amoxicillina/acido clavulanico o il cotrimossazolo a dose dimezzata in somministrazione unica serale.

Anche per l'antibiotico profilassi, i farmaci di prima scelta sono l'amoxicillina, l'amoxicillina/acido clavulanico e il cotrimossazolo.

L'efficacia della aggiunta di farmaci antinfiammatori (corticosteroidi per via inalatoria; 2 puff per narice per 2 volte al giorno) durante il trattamento antibiotico di un episodio acuto di sinusite è dimostrata nell'adulto mentre nel bambino costituisce ancora argomento di discussione.

Una terapia ben condotta delle sinusiti in questi pazienti costituisce una efficace misura di prevenzione delle bronchiti e broncopolmoniti.

Sinusopatia cronica. Una appropriata terapia delle sinusiti acute costituisce la migliore profilassi dell'insorgenza di una sinusopatia cronica.

Il trattamento della sinusite cronica richiede una stretta collaborazione con i colleghi otorinolaringoiatri e può prevedere:

- un esame fibroscopico con eventuale esame colturale e striscio su vetrino del materiale prelevato che può fornire utili informazioni sulla terapia medica da applicare
- un trattamento chirurgico per asportare il tessuto infiammatorio accumulatosi che costituisce materiale facilmente infettabile.

L'impiego di antibiotici per via aerosolica può trovare indicazione solo nel caso di pazienti sottoposti a pulizia chirurgica nei quali l'accesso ai seni paranasali è stato ripristinato.

Poliposi nasale è una complicanza relativamente frequente in questi pazienti. La patogenesi è sconosciuta e non appare correlata con la presenza di atopia. Il trattamento è difficile e molto spesso frustrante. Salvo in alcuni casi aneddotici, gli steroidi topici non hanno dimostrato una efficacia sufficientemente documentata e pertanto il loro impiego non può essere al momento raccomandato su ampia scala. L'asportazione chirurgica è raccomandata quando i polipi rappresentano un ostacolo alla respirazione. La recidiva comunque è molto frequente.

Infezioni delle basse vie respiratorie

In corso di infezioni delle basse vie respiratorie va sempre intrapresa terapia antibiotica. Se il paziente ha tosse produttiva ed è in grado di espettorare è opportuno far precedere il trattamento dalla coltura dell'escreato. La scelta dell'antibiotico da impiegare in prima istanza è empirica e viene stabilita sulla base dell'età del paziente e dei patogeni che in funzione dell'età sono i più probabili agenti causali (tabella 9).

Tabella 9. Agenti eziologici delle polmoniti nella varie età.

< 4 mesi	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>
4 mesi-4 anni	Virus (adenovirus, RSV, virus influenzali) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
> 4 anni	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Virus (adenovirus, virus influenzali)

Ovviamente in presenza di un isolato specifico andrà instaurata la terapia sulla base dell'antibiogramma. Nel caso di soggetti che presentano più di un episodio di broncopolmonite per anno (BPN ricorrenti), che siano affetti da broncopneumopatia cronica o che presentino bronchiti croniche è consigliabile la profilassi antibiotica continuativa, associata ad un programma di fisioterapia respiratoria con le metodiche che di volta in volta il fisiatra riterrà opportune.

Tabella 10. Proposta di terapia empirica delle polmoniti in funzione dell'età nei pazienti con XLA.

Età	Antibiotico	Dose	Via	Durata in giorni
< 4 mesi	*Ampicillina più un aminoglicoside	100-200 mg/Kg/die in 3-4 somm. Più gentamicina 6 mg/kg/die in 2 somm.	e.v	10-14 (ampicillina) 5-7 (gentamicina)

Da 4 mesi a 4 anni	**una cefalosporina 3a generazione	es: ceftriaxone 40-80 mg/Kg/die in unica somm.	im o ev	10-14
	ampicillina	100-200 mg/Kg/die in 3-4 somm.	ev	10-14
	imipenem	60-100 mg/Kg/die in 4 somm.	ev	10
>4 anni	Iniziare come per fascia di età di 4 mesi-4 anni; In caso di mancato miglioramento associare un macrolide	es: claritromicina 15 mg/Kg/die in 2 somm.	Os	10-14

*nel sospetto di una polmonite da *Clamydia trachomatis*: claritromicina al dosaggio di 6-8 mg/Kg/die in due somministrazioni per via e.v. per 10-15 gg

**nel sospetto di una polmonite da Stafilococco: aggiungere alla terapia antibiotica in corso teicoplanina o vancomicina.

Infezioni cutanee.

È di scarsa utilità l'applicazione locale di creme antibiotiche mentre è necessaria una terapia antibiotica per via orale con un macrolide o una cefalosporina o cotrimossaxolo.

Gli agenti causali sono lo *Str. pyogenes*, lo *Staph. aureus* e lo *Pseudomonas*.

Nel caso di complicanze (sepsi, cellulite, linfadenite, glomerulonefrite e fascite necrotizzante) è raccomandata una cefalosporina per via endovenosa eventualmente associata ad un aminoglicoside.

Infezioni intestinali.

I patogeni più comuni sono:

- *Giardia lamblia*. Va ricercata su diversi campioni di feci ottenuti in giorni differenti impiegando dei sistemi di arricchimento delle cisti. Nei casi dubbi si può ricorrere a tecniche di immunofluorescenza diretta utilizzando anticorpi monoclonali specifici. Nel caso di negatività degli esami parassitologici si può fare ricorso all'esame del succo duodenale ottenuto mediante aspirazione tramite sonda o ricorrendo a sistemi di più facile esecuzione, che consistono nel fare deglutire una capsula legata ad un filo. Dopo 4 ore la capsula viene recuperata e la ricerca della *giardia* effettuata sul muco ad essa adeso. In caso di negatività del succo duodenale si può ricorrere alla biopsia digiunale, esame che consente anche di escludere una celiachia. Nel caso di fallimento terapeutico si può ripetere un altro ciclo con qualsiasi dei farmaci riportati in tabella 11. Le ricadute sono frequenti e possono richiedere trattamenti prolungati. Vanno trattati anche i carriers asintomatici.
- *campylobacter jejuni*. La ricerca del *Campylobacter* dalle feci, richiede speciali tecniche di isolamento che non sono in uso routinariamente in tutti i laboratori di microbiologia e pertanto la sua ricerca va specificamente segnalata. La terapia, se somministrata subito nel corso di un episodio infettivo, abbrevia la durata della malattia e le ricadute ed eradica il patogeno dalle feci nel giro di 2-3 giorni.
- *Yersinia enterocolitica*. La ricerca della *Yersinia enterocolitica* nelle feci richiede speciali tecniche di isolamento che non sono in uso routinariamente in tutti i laboratori di microbiologia e pertanto la ricerca di questo patogeno va specificamente segnalata..
- *Salmonella*. Nei pazienti con immunodeficienze si raccomanda di trattare con antibioticotera sia le gastroenteriti da salmonella typhi che non-typhi.

Pochi lavori sono stati condotti sull'apparato gastroenterico nei pazienti con XLA. Una valutazione più sistematica e completa di questo apparato potrebbe costituire un interessante argomento di approfondimento.

Tabella 11.

Patogeno	Farmaco	Dose adulto	Dose pediatrica
Giardia	Metronidazolo ¹	250 mg 3 volte al g per 5 gg	15 mg/Kg/die in 3 somm. Per 5gg
	Tinidazolo ²	2 gr in unica dose	50 mg/Kg in unica dose (max. 2 g)

	Furazolidone ³	100 mg 4 volte al g per 7-10 gg	6 mg/Kg/die in 4 somm. per 7-10 gg
	Albendazolo	400 mg die in dose unica per 5 gg	400 mg die in dose unica per 5 gg
	Paromomicina ⁴	25-35 mg/Kg/die in 3 somm. per 7 gg	
Campylobacter*	Eritromicina ⁵		50 mg/Kg/die in 4 somm. per 5-7 gg
Yersinia**	Aminoglicosidi Cefotaxime Tetraciline Cotrimossazolo	solo > 8 anni di età	
Salmonella	Ampicillina Cotrimossazolo Ceftriaxone		

¹ farmaco di prima scelta, ha un'efficacia del 90%;

² meglio tollerato del metronidazolo e altrettanto efficace;

³ ha una efficacia dell'80% ed una certa attività mutagenica; ma è l'unico farmaco disponibile anche come sciropo;

⁴ un aminoglicoside non assorbibile e che presenta un'efficacia del 50-70% può essere utilizzato per le donne durante la gravidanza;

⁵ anche i nuovi macrolidi (azitromicina, claritromicina, roxitromicina ecc.) possono essere utilizzati.

* nelle forme con febbre elevata, stato di sofferenza, quadro settico, è consigliabile la somministrazione per via parenterale di aminoglicosidi a largo spettro (gentamicina 3-5 mg/Kg/die in 2 somm. per 2-3 settimane).

** La maggior parte delle *Yersinie* sono resistenti alle cefalosporine di prima generazione e alle penicilline.

Encefalite virale

Tra le encefaliti virali le più frequenti, nei pazienti affetti da deficit anticorpali, sono quelle da enterovirus (Echovirus, Coxsackievirus) o da herpes virus. Tra gli enterovirus predomina l'echovirus.

La diagnosi si basa sull'esame del liquor che presenta pleiocitosi con predominanza dei linfociti. I leucociti sono in genere <1000 mm³ e la proteinorachia è aumentata. Purtroppo, con le metodiche classiche di isolamento virale, solo raramente si perviene alla identificazione dell'agente eziologico che invece è più facilmente identificabile mediante tecniche di analisi molecolare (es. PCR).

In ogni caso, indipendentemente dall'isolamento, la terapia iniziale prevede terapia antivirale ed IVIG ad alte dosi.

L'efficacia della terapia va monitorata con frequenti rachicentesi (ogni 2-3-giorni).

Terapia dell'encefalite:

- Acyclovir 10 mg/Kg ogni 8 ore per via endovenosa
- Immunoglobuline umane normali per via ev:
1 g/kg/die per una settimana seguito da 1-2 g/Kg/dose ogni 7-10 giorni fino a risoluzione della sintomatologia.
- Copertura antibiotica ad ampio spettro

Il trattamento con immunoglobuline ad alte dosi e ad ampio spettro anticorpale migliora il decorso clinico del paziente ma non eradica l'infezione e nel tempo possono comparire recidive.

Alcuni dati suggeriscono che una terapia sostitutiva con immunoglobuline a dosaggio elevato (400-600 mg/Kg/mese), costituisce la migliore prevenzione della encefalite virale.

Tuttora discussa è la reale utilità della somministrazione delle immunoglobuline per via intratecale nel trattamento di questa complicità.

Artriti

Di fronte a un episodio di artrite con le caratteristiche di una forma settica, in attesa di un eventuale isolamento batterico dal liquido sinoviale, si raccomanda di intraprendere una terapia parenterale con un associazione antibiotica ad ampio spettro (cefalosporina/aminoglicoside, cefalosporina/teicoplanina o vancomicina). Va sottolineato che nella maggior parte dei casi non si isola alcun agente eziologico. Nei pochi casi di artrite batterica con coltura del liquido articolare positiva, gli unici patogeni isolati appartengono alla famiglia dei micoplasmi (*Ureaplasma urealiticum* *Mycoplasma species*). Pertanto, nel caso di mancata risposta clinica al trattamento antibiotico iniziale, nel sospetto che possa trattarsi di una forma da *U. Urealiticum*, si passerà a eritromicina nei bambini di età inferiore agli 8 anni; oltre questa età è raccomandata la doxiciclina al dosaggio di 100 mg due volte al giorno per via orale per 7 giorni.

Epatiti

La suscettibilità dei pazienti con XLA ai virus epatotropi (epatite B, epatite C) è legata, più che alla malattia di base, al maggiore rischio di esposizione agli emoderivati (trasfusioni, plasma, immunoglobuline). Al giorno d'oggi vengono correntemente utilizzati i test per l'identificazione e quindi l'eliminazione di donazioni e di lotti di emoderivati a rischio di trasmettere HIV, HBV e HCV. Tuttavia anche per le immunoglobuline, come per tutti gli emoderivati, vale il concetto che nessun test dà il 100% di sicurezza.

Il trattamento dell'epatite B e C con l'IFN-gamma va attentamente valutato in collaborazione con epatologi e infettivologi al fine di verificare se sussistano le indicazioni.

Sepsi

In ordine di frequenza i patogeni responsabili sono lo *Pseudomonas*, l'*H. influenzae*, lo *Staph. Aureus* e la Salmonella. Nella maggior parte dei casi è secondaria ad un processo infettivo (piodermite, cellulite, polmonite, ascesso, linfadenite, gastroenterite). Spesso la sepsi si accompagna a neutropenia. Inizialmente la terapia delle sepsi è empirica e andrà modificata sulla base dei risultati delle emocolture.

Schema di terapia empirica delle sepsi:

I. Numero di Neutrofili > 500/mm³:

Cefalosporina di terza generazione

Oppure

Imipenem

Oppure

Aminoglicoside + cefalosporina di prima generazione (oxacillina, nafcillina)

II. Neutropenia (numero di neutrofili < 500/mm³):

Aminoglicoside + Beta-lattamine (ceftazidime, piperacillina)

Oppure

Aminoglicoside + Beta-lattamine + Vancomicina

Vaccinazioni ed XLA.

Nella XLA, non vanno mai somministrati vaccini costituiti da virus vivi attenuati. La recente disposizione di legge che prevede che per le prime due somministrazioni del vaccino antipolio venga usato il Salk anziché il Sabin, contribuirà a ridurre il rischio di poliomielite da vaccinazione particolarmente elevato in questi pazienti. Il rischio potrà rimanere nel caso la malattia non venga diagnosticata entro i primi 7-10 mesi, perché, sempre secondo la disposizione di legge le successive dosi verranno praticate con il Sabin. I familiari di questi pazienti dovranno essere vaccinati solo con il vaccino Salk al fine di evitare la diffusione dei virus attenuati (Sabin) nell'ambiente con il potenziale rischio di trasmissione al paziente. I familiari possono invece venire vaccinati contro il morbillo, la rosolia e la parotite dal momento che non si verifica trasmissione ambientale di questi virus. Anche la vaccinazione contro la varicella è raccomandata nei familiari suscettibili di questi pazienti. Anche se il rischio di trasmissione del virus vaccinale al paziente immunodeficiente è possibile, questo rischio è molto basso e l'infezione che ne deriva ha un decorso benigno a differenza del potenziale decorso grave che potrebbe assumere l'infezione naturale.

I vaccini costituiti da patogeni uccisi o da antigeni purificati (DTP, Hib, antiepatite B) non sono mai dannosi in queste patologie. Pertanto la loro somministrazione nei primi mesi di vita, quando ancora non è stata posta la diagnosi, non comporta alcun pericolo ma sono inefficaci. Comunque una volta posta la diagnosi, il trattamento con immunoglobuline endovena, rende inutili l'inizio o il proseguimento delle vaccinazioni.

4. Implementazione del PDTA

4.1 Accesso al percorso

Il percorso diagnostico può essere iniziato sulla base del sospetto clinico sia dal medico di medicina generale, sia dal pediatra di base, sia dal medico specialistico. Il sanitario può inviare il paziente ai centri/presidi identificati dalla regione Lazio.

Per quanto attiene all'Azienda Policlinico "Umberto I" è attivo il servizio ambulatoriale del centro unico delle malattie rare ubicato presso la clinica dermatologica, piano terra tel.0649976914 (caposala Rosa Natali). L'appuntamento viene preso per via telefonica con tempo di attesa inferiore ad una settimana.

Una volta confermato il sospetto diagnostico al paziente, viene rilasciato il certificato di esenzione per patologia (RCG160). Il paziente viene quindi inviato per ulteriori accertamenti e per l'inizio delle terapie al centro di riferimento per le immunodeficienze primitive ubicato al DAI Medicina Clinica, palazzina A - Il piano, tel 0649972007.

Per quanto attiene all'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù è attivo il servizio ambulatoriale bisettimanale di Immunodeficienze Primitive e di Immunodeficienze Primitive (0668181) o direttamente per le forme di PID più gravi in regime di Day Hospital o di ricovero ordinario presso Il Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero Divisione di Immunodeficienze Primitive Diretta dal Prof. Paolo Rossi. Riferimenti Telefonici: 0668592342/2415/2508.

Medici coinvolti: Prof. Alessandro Aiuti, Prof. Caterina Cancrini, Prof. Andrea Finocchi, Dott. Paolo Palma, Dott.ssa Alessandra Simonetti.

4.2 Percorso clinico

Per le caratteristiche della malattia, l'approccio clinico è multidisciplinare e prevede il coinvolgimento di diversi specialisti. Il Centro di Riferimento sito nell'Azienda Policlinico "Umberto I", per le patologie correlate alla COVID-19, si avvale della collaborazione dei seguenti referenti e dei loro gruppi:

- Ematologia: prof. Maurizio Martelli
- Otorinolaringoiatria: prof. Ciofalo
- Pneumologia: prof. Palange
- Gastroenterologia: proff. De Santis/Donato
- Dermatologia: prof. Pala
- Radiologia: prof. Catalano
- Chirurgia: proff. Angelici/Chirletti

Gli specialisti identificati presso l'OPBG e quindi coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente afferiscono alle seguenti aree:

- Ematologia/unità trapianto cellule staminali
- Otorinolaringoiatria
- Pneumologia/Fisioterapia respiratoria
- Medicina sportiva
- Gastroenterologia
- Endocrinologia
- Dermatologia
- Radiologia
- Chirurgia pediatrica
- Odontoiatria

Associazioni

I Centri di Riferimento lavorano dal 1996 con l'AIP (Associazione Immunodeficienze Primitive) con la quale hanno contribuito alla elaborazione delle linee-guida nazionali disponibili sul sito: www.aieop.org in lingua italiana ed inglese. Ogni anno vengono organizzati due incontri per tutti i medici, infermieri, pazienti con lo scopo di discutere ed aggiornare i percorsi diagnostici e terapeutici.

Allegato 1**DEFINIZIONE SCHEMATICA DEGLI ESAMI DA ESEGUIRE PER LA DIAGNOSI ED IL FOLLOW-UP****Esami alla diagnosi:**

Emocromo	GB	_____ mm ³	Linfociti	____%				
	GR	_____ mm ³						
	Hg	____ g%						
	PLT	_____ Imm ³						
Immunoglobuline	IgG	_____ mg/dl						
	IgA	_____ mg/dl						
	IgM	_____ mg/dl						
Complemento	C3	_____ mg/dl						
	C4	_____ mg/dl						
Sottopopolazioni linfocitarie:	CD3	____%	CD4	____%	CD8	____%	CD19	____%
	CD56	____%						
Risposta anticorpale anti-TT		____						
Risposta anticorpale anti-polisaccaride pneumococcico								____
Risposta proliferativa a mitogeni		____						
Risposta proliferativa al TT		____						
SGOT	_____ U/L	SGPT	_____ U/L	Sideremia	_____			
Azotemia	_____ mg/dl	Creatinina	_____ mg/dl	Albuminemia	_____ mg/dl			
Valutazioni virologiche:	(CODICI: 1=positivo.; 2=negativo; 9=NN)							
HCV-RNA	____							
HIV-RNA	____							

Indagini strumentali

apparato respiratorio:	TAC torace	____
	TAC seni	____
	PFR	____
apparato gastrointestinale:	EGDS	____
	Ecografia epatosplenica	____

Controlli laboratoristici da eseguire al follow-up:

	I Trimestre	II Trimestre	III Trimestre	IV Trimestre
IgG (mg/dl)				
IgA (mg/dl)				
IgM (mg/dl)				
SGOT (U/L)				
SGPT (U/L)				
Azotemia (mg/dl)				
Sideremia (μ /dl)				
Albuminemia (mg/dl)				
Creatinina (mg/dl)				
HCV-RNA (CODICI: 1=positivo; 2=negativo; 9=NN)				

Bibliografia

Aspetti genetici e patogenetici

1. Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 1990;144:3762
2. Conley ME, Cooper MD. Genetic basis of abnormal B cell development. *Curr Opin in Immunology* 1998;10:399
3. Levy Y, Gupta N, Le Deist F, Garcia C, Fischer A, Weill JC, Reynaud CA. Defect in IgV gene somatic hypermutation in common variable immunodeficiency syndrome PNAS USA 1998;95:13135
4. Aukrust P, Aandal EM, Skalleberg BS, Nordoy I, Hansson V, Tasken K, Froland SS, Muller F. Increased activation of protein kinase A type I contributes to T cell deficiency in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 1999;162:1178
5. De La Concha EG, Fernandez Arquer M, Martinez A, Vidal F, Vigil P, Coneiro L, Garcia-Rodriguez MC, Fontan G. HLA class II homozygosity confers susceptibility to common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1999;116:516
6. Mullighan CG, Marshall SE, Bunce M, Welsh KI. Variation in immunoregulatory genes determines the clinical phenotype of common variable immunodeficiency. *Genes Immun* 1999;1:137
7. Brouet JC, Chedeville A, Fermand JP, Royer B. Study of the B cell memory compartment in common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol* 2000;30:2516
8. Vorechovsky I, Cullen M, Carrington M, Hammarstrom L, Webster DB. Fine mapping of IgAD1 in IgA deficiency and Common Variable Immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple case families. *J Immunol* 2000;164:4408
9. Di Renzo M, Zhou Z, George I, Becker K, Cummigham-Rundles C. Enhanced apoptosis of T cells in common variable immunodeficiency: role of defective CD28 co-stimulation. *Clin Exp Immunol* 2000;120:503
10. Denz A, Eibl H, Illges H, Kienzle G, Schleiser M, Peter HH. Impaired up-regulation of CD86 in B cells of type A common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol* 2000;30:1069
11. Boncristiano M, Majolini MB, d'Elios MM, Pacini S, valensin S, Univieri C, Amedei A, Falini B, Del Prete G, Telford JL, Baldari CT. Defective recruitment and activation of ZAP-70 in common variable immunodeficiency patients with T cell defects. *Eur J Immunol* 2000;30:2632
12. Bonhomme D, Hammarsrom L, Webster D, Chapel H, Hermine O, Le Deist F, Lepage E, Romeo PH, Levy Y. Impaired antibody affinity maturation process characterizes a subset of patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Immunol* 2000;165:4725
13. Cambroner R, Carrock Sewell WA, North ME, Webster DB, Farrant J. Up-regulation of IL-12 in monocytes: a fundamental defect in Common Variable Immunodeficiency. *J Immunol* 2000;164:488
14. Jacquot S, Macon-Lemaitre L, Paris E, Kobata T, Tanaka Y, Morimoto C, Schlossman SF, Tron F. B cell co-receptors regulating T-cell dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immuno-compromised patients. *Int Immunol* 2001;13:871

Aspetti diagnostici e clinici

15. Spickett GP, Farrant J, North ME, Zhang J, Morgan L, Webster AD. Common Variable Immunodeficiency: how many diseases? *Immunol Today* 1997;18:325
16. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
17. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypagammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031

18. Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, Vecchione A, Tomao S, Aiuti F, Frati L, Luzi G. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut* 1999;45:77
19. Primary Immunodeficiency Diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin Exp. Immunol.* 1999;118:1-28
20. Ameratunga R, Becroft DM, Hunter W. The simultaneous presentatio of sarcoidosis and common variable immunodeficiency. *Pathology* 2000;32:280
21. Kane S, Brasitus T. Histoplasmosis capsulatum as a cause of lower gastrointestinal bleeding in common variable immunodeficiency. *Dig Dis Sci* 2000;45:2133
22. Lopez Cruz MCMartin Mateos MA, Giner Munoz MT, Plaza Martin AM, Sierra Martinez JI. Common Variable Immunodeficiency, insulin-dependent diabetes mellitus and coeliac disease. *Allergol Immunopathol* 2000;28:323
23. Larner AJ, Webster AD, Thomas DJ. Peripheral neuropathy associated with common variable immunodeficiency. *Eur J Neurol* 2000;7:573
24. Ariatti C, Vivenza D, Capello D, Migliazza A, Parvis G, Fassone L, Bonaiuto D, Savinelli F, Rossi D, Saglio G, Giadano G. Common Variable Immunodeficiency related lymphomas associate with mutations and rearrangements of BCL-6: pathogenetic and histogenetic implications. *Hum Pathol* 2000;31:871
25. Reichnberg F, Wyser C, Gonon M, Cathomas G, Tamm M. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a patient with common variable immunodeficiency. *Respiration* 2001;68:109
26. Weston SA, Prasad ML, Mullighan CG, Chapel H, Benson EM Assessment of male CVID patients for mutations in the btk gene: how many have been misdiagnosed? *Clin Exp Immunol* 2001;124:465
27. Muscaritoli M, Fanfarillo F, Luzi G, Sirianni MC, Iebba F, Lavlano A, Russo M, Aiuti F, Fanelli F. Impaired nutritional status in common variable immunodeficiency patients correlates with reduced levels of serum IgA and of circulating CD4+ lymphocytes. *Eur J Clin Invest* 2001;31:544

Aspetti terapeutici

28. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley R. Use of intravenous gammaglobulin in antibody immunodeficiency: results od a multicenter controlled trail. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;22:60
29. Buckley R, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991;325:110
30. Gaspar J, Gerritsen B, Lones A. Immuoglobulin replacement treatmet by rapid subcutaneous infusion. *Arch Dis Child* 1998;79:48
31. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Availability of immune globulin intravenous for treatment of immune defcient patients- United States 1997-1998. 1999;48:159
32. De Albuquerque Campos R, Sato MN, da Silva Duarte AJ. IgG anti-IgA subclasses in common variable immunodeficiency and associated adverse reactions to intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Immunol* 2000;20:77
33. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20:94
34. Snith KJ, Skelton H. Common Variable immunodeficiency treated with a recombinant human IgG, tumor necrosis factor-alpha receptor fusion protein. *Br J Dermatol* 2001;144:597
35. Haskin JA, Warner DJ, Blank DU. Acute renal failure after large doses of intravenous immune globulin. *Ann Pharmacother* 1999;33:800
36. Smith MS, Webster DA, Dhillon AP, Dusheiko G, Boulton R, Savage K, Rolles K, Burroughs AK Orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis in two patients with common variable immunodeficiency. *Gastroenterology* 1995;108:879

37. Hill AT, Thompson RA, Wallwork J, Stableforth DE. Heart lung transplantation in a patient with end stage lung disease due to common variable immunodeficiency. *Thorax* 1998;53:622

Agammaglobulinemia X-recessiva

38. Primary immunodeficiency Diseases Report of a WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 159: 6236-41, 1997
39. European Society of Immunodeficiency. <http://esid.org>.
40. Ballou MD. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 109: 581-91, 2002.
41. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94: S1-63, 2005.
42. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. "Clinical Immunology Principles and Practice." Third edition, pag. 513-527 Mosby Elsevier, eds 2008.
43. Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, Plebani A, Porta F. "Il bambino immunodepresso: perchè lo è e come va difeso." 2° edizione, Casa Editrice Ambrosiana, Milano 1995.
44. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies: Notarangelo LD, Fisher A and Geha RS: Casanova JL, Chapel H, Conley ML, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck J, Roifman C, Seger R, Wedgwood J. Primary Immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*: 1161-1178, 2009.
45. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP). Comitato strategico e di studio immunodeficienze. "Immunodeficienza Comune Variabile: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia", 2001. www.aieop.org